

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я **Ф**армакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

№ 3
октябрь 2007

Фармакотерапия
метаболического синдрома

«Мужское бессилие»:
современные пути решения проблемы

Патофизиологический подход
в лечении сахарного диабета типа 2

Эффективность лечения нейропатических
поражений нижних конечностей

ТЕМА НОМЕРА:

осложнения сахарного диабета

АндроГель®
Тестостерон 1%

СТОИТ БЫТЬ МУЖЧИНОЙ!



**Восстанавливает
уровень тестостерона
до нормы**



Регистрационный номер в России: № ЛС-000869 от 03.11.2005
На правах рекламы

www.muzhskoy-doctor.ru



ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, косметологии.
- 2. Компания «Медфорум-EXPO»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМИНФОРМ».



Миссия журнала. Создание издания, способствующего своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня

Федеральные программы в области профилактики и лечения социально-значимых заболеваний сахарного диабета, щитовидной железы, метаболического синдрома, остеопороза. Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости в области эндокринологии и пограничных областей – кардиологии, неврологии, ревматологии, гинекологии.

Фармакоэкономика

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и побочных эффектов. Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества.

Доказательная медицина

Стандартизация и качество медицинской помощи. Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств. Эффективность и безопасность лекарственных средств. Клинические и эпидемиологические исследования.

Непрерывное образование

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики. Практические школы и лекции для лечащих врачей. Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт.

Форум

(календарь медицинских мероприятий) Тематический календарь основных российских и международных выставок, конгрессов, конференций. Международные проекты и исследования. Зарубежные новости медицины.

Компании и их продукция

Производители лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний). Фармакологический справочник – информация о современных препаратах.

Основные рубрики журнала ЭФ

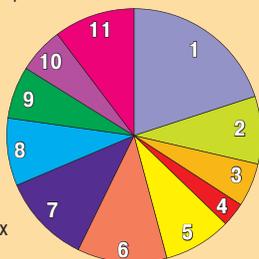
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

- **Бесплатное распространение издания** по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям.
- **Прямая адресная доставка** эндокринологам, диabetологам, ревматологам, кардиологам, гинекологам, неврологам, терапевтам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска, Хабаровска с использованием адресных баз главных эндокринологов и диabetологов, ревматологов, кардиологов, гинекологов. **Бесплатное распространение издания на профильных и междисциплинарных конференциях, выставках.**
- **Включение издания в подписные каталоги** «Роспечать», «Пресса России», «Объединенный каталог», а также в альтернативные и региональные подписные агентства.
- **Рассылка по домашним адресам врачей** (обновление читательской базы происходит за счет публикации в журнале анкеты бесплатной подписки, а также обработки анкет, полученных на медицинских выставках, конференциях, конгрессах).
- **Распространение по имеющейся базе данных** профильных медицинских учреждений (ЛПУ, клиник, диспансеров).
- **Распространение через членов общественных ассоциаций** и профессиональных объединений (Всероссийские и региональные ассоциации эндокринологов и диabetологов, учебно-консультационные центры международной программы «Диабет», общественные диabetические организации в 56 регионах России).
- **Распространение через базы данных фармацевтических компаний**, на лончах и сателлитных мероприятиях компаний, а также через службу их медицинских представителей в регионах России.
- **Вручение журнала каждому слушателю курсов повышения квалификации врачей** в качестве учебного материала.
- **Электронная рассылка дайджестов журнала врачам**, зарегистрированным пользователям интернет-ресурса «ЭФ в эндокринологии».

Структура распространения журнала

- 1 3500 экз. – эндокринологи, диabetологи
- 2 1500 экз. – ЛПУ эндокринологического профиля
- 3 1000 экз. – учебно-консультативные центры международной программы «Диабет»
- 4 500 экз. – участники движения «Веймарская инициатива»
- 5 1500 экз. – общественные диabetические организации России
- 6 2000 экз. – терапевты, врачи общей практики
- 7 2000 экз. – кардиологи
- 8 1500 экз. – гинекологи
- 9 1200 экз. – ревматологи
- 10 1000 экз. – неврологи
- 11 1800 экз. – распространение на выставках, конференциях, курсах повышения квалификации, постоянно действующих семинарах для эндокринологов



Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

- Сахарный диабет
- Осложнения сахарного диабета
- Метаболический синдром
- Гипотиреоз
- Синдром тиреотоксикоза
- Йододефицитные заболевания
- Эндокринная офтальмопатия
- Гиперпролактинемия
- Гипопитуитаризм
- Несахарный диабет
- Синдром патологического гиперкортицизма
- Задержка полового развития
- Полигландулярная гиперфункция
- Ожирение
- Остеопороз
- Синдром поликистозных яичников
- Гипофункция яичников
- Регуляторные нарушения половой функции у мужчин
- Детская эндокринология



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В Э Н Д О К Р И Н О Л О Г И И

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinprof@webmed.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающий редактор **О. Дмитриева**
(e-mail: olga_dmitrieva@mail.ru)

ответственный секретарь **Е. Матеузова**
арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Н. Кононова**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по рекламе **Г. Манукян**

менеджер по организации конференций **Н. Моисеева**
(e-mail: expo@webmed.ru)

Редакционный совет

А.М. Мкртумян,
научный редактор журнала (Москва)

М.Б. Анциферов (Москва)

И.А. Бондарь (Новосибирск)

Г. Р. Галстян (Москва)

С.В. Догадин (Красноярск)

В.С. Зодионченко (Москва)

О.М. Лесняк (Екатеринбург)

Е.Л. Насонов (Москва)

А.А. Нелаева (Тюмень)

В.А. Петеркова (Москва)

Н.А. Петунина (Москва)

О.М. Смирнова (Москва)

В.П. Сметник (Москва)

В.А. Терещенко (Москва)

М.В. Шестакова (Москва)

Ю.Ш. Халимов (Санкт-Петербург)

контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 17 500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции
Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№3 октябрь 2007

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: осложнения сахарного диабета

М.В. Шестакова

Комбинированная антигипертензивная терапия – эффективная профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета: результаты исследования ADVANCE **6**

метаболический синдром

Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина

Глюкофаж – настоящее и будущее в фармакотерапии метаболического синдрома **12**

эректильная дисфункция

А.Н. Оранская

«Мужское бессилие»: современные пути решения проблемы **18**

лекции для врачей

А.М. Мкртумян

Баета – патофизиологический подход в лечении сахарного диабета типа 2 **24**

клиническая эффективность

С.В. Подачина, Е.С. Гуменюк

Эффективность лечения нейропатических поражений нижних конечностей препаратами липоевой кислоты у больных сахарным диабетом **30**

стандарты лечения

М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова

Применение инсулина в лечении сахарного диабета на современном этапе **36**

А.В. Зилов, А.Л. Терехова

Тиазолидиндионы – клиническая эффективность, безопасность, роль и варианты применения в клинической практике **42**

фармакоэкономика

Е. Олейник

Протафан – препарат месяца **48**

Лечение диабета свиными островковыми клетками

В ближайшие три года планируется провести клинические испытания по излечению инсулинозависимого диабета при помощи свиных островковых клеток. Эта методика разработана учеными из Diabetes Institute for Immunology & Transplantation at the University of Minnesota под руководством доктора Bernhard Hering.

О последних достижениях в этой области д-р Hering сообщит в докладе на симпозиуме Diabetes Research and Wellness Foundation в Миннеаполисе, проходящем в рамках Международной конференции общества трансплантологии (Transplantation Society's 2007 Joint Conference).

Исследования ученых из Университета Миннесоты показали, что выделенные из поджелудочной железы свиней островковые клетки можно трансплантировать обезьянам с диабетом 1 типа и добиваться практически полного их выздоровления. Чтобы решить проблему иммунного отторжения, ученые теперь разрабатывают методы имплантации свиных клеток в иммунопривилегированные места. Преимущества предлагаемого метода клеточной

терапии диабета: практически неограниченный источник инсулинпродуцирующих островковых клеток; ксеногенный донорский материал от молодых здоровых животных лучшего качества, чем аллогенный трупный материал; более низкий риск передачи инфекций; возможность не общей, но локальной иммуносупрессии; долговременное выживание ксенотрансплантатов. Одновременно с подготовкой к клиническим испытаниям идет выращивание пригодных для медицинского использования свиней – помощь в этом оказывает некоммерческая организация Spring Point Project. Как только метод будет разрешен, появится возможность широкого клинического применения при приемлемой стоимости. Свиньи для ксенотрансплантации выращиваются на специально оборудованной ферме в западном Висконсине с соблюдением всех требований биобезопасности. За здоровьем животных следит штат высококвалифицированных ветеринаров; свиней кормят специальными кормами и содержат в особо чистых условиях.

Источник: www.cmbt.su

Клеточная терапия диабета – клинические испытания в институте им. Н.В. Склифосовского

Новозеландская компания Living Cell Technologies сообщает о начале I/II фазы клинических испытаний ее метода клеточной терапии диабета 1 типа – имплантации инкапсулированных свиных островковых клеток DiabeCell®. В июне клетки были успешно имплантированы первому пациенту. Предполагается, что DiabeCell® смогут улучшить контроль содержания глюкозы в крови и таким образом предотвратить развитие осложнений диабета. Клинические испытания проводятся в соответствии с международными правилами НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского под руководством профессоров Андрея Гуляева и Анатолия Панова. Менеджер проекта – бостонская Geny Research Group. Эта организация наблюдает за тем, чтобы все элементы испытаний полностью соответствовали международным стандартам.

Клинические испытания будут продолжены в этом году в Новой Зеландии, а затем, возможно, и в других странах. Компания Living Cell Technologies надеется выпустить DiabeCell® на рынок к 2012 году.

Источник: www.cmbt.su

Болезнь Альцгеймера – форма диабета?

Исследователи из университета Норвэстерн (Чикаго) открыли, почему механизм передачи сигналов мозговым инсулином – очень важный момент для формирования памяти – перестает работать у пациентов с болезнью Альцгеймера. Ученые сообщают, что токсический белок в головном мозге пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, удаляет инсулиновые рецепторы из нервных клеток, делая эти нейроны резистентными к инсулину. Результаты исследования поддерживают теорию о том, что этот белок, называемый ADDL, формируется в начале болезни Альцгеймера и блокирует функцию памяти при помощи описанного процесса, который, тем не менее, является обратимым. Открытие ученых может помочь определить, какие существующие противодиабетические препараты могут защитить нейроны от ADDL и улучшить передачу сигналов мозговым инсулином у пациентов с болезнью Альцгеймера. По мнению исследователей, препараты, принимаемые при диабете 2 типа, могут быть полезными и при лечении болезни Альцгеймера.

Источник: www.cmbt.su

Вырабатывающие инсулин клетки получены еще из двух источников

Недavno появились публикации, сообщающие о получении вырабатывающих инсулин клеток из мультипотентных стволовых клеток плаценты и из эмбриональных зародышевых клеток. Тайваньские ученые из Department of Obstetrics and Gynecology выделили из ткани человеческой плаценты мультипотентные стволовые клетки (МСК), обладающие генетическими характеристиками эмбриональной стадии – в них экспрессировались Oct-4 и Nanog. В течение 4 недель клетки культивировали в бессывороточной среде с добавлением необходимых факторов роста и индукции, после чего в монослойной культуре веретеновидных клеток сформировались трехмерные сферические структуры. Анализ мРНК в составляющих сферы клетках показал экспрессию генов Pdx1, Sox17 и Foxa2; через некоторое время увеличилась экспрессия специфичных для зрелой поджелудочной железы генов, кодирующих инсу-

лин, глюкагон и соматостатин. Высокое содержание инсулина было подтверждено и методом ELISA; кроме того, была показана зависимость секреции инсулина от содержания глюкозы в среде. Эта работа показала, что из МСК плаценты путем направленной дифференцировки можно получить нормально функционирующие in vivo инсулинпродуцирующие клетки.

Вторая работа выполнена американскими учеными из Johns Hopkins University School of Medicine. Они получили из человеческих эмбриональных зародышевых клеток (embryonic germ cells) клетки, экспрессирующие in vitro маркеры definitivoй эндодермы, поджелудочной железы и бета-клеток, в частности, проинсулин и С-пептид. Эти клетки секретировали инсулин в соответствии с изменениями содержания глюкозы.

Источник: www.cmbt.su

У больных с сердечно-сосудистой патологией выше риск смерти при сопутствующем нарушении функции щитовидной железы

Доктор Giorgio Iervasi и коллеги (Национальный Исследовательский Совет, Пиза, Италия) разделили 3121 кардиологического больного на 4 группы, в зависимости от тиреоидного статуса: эутиреоз (нормальные значения гормонов щитовидной железы); субклинический гипотиреоз (СКГ, тиротропин $<0,3$ мМЕ/л); синдром снижения уровня трийодтиронина (Т3 ниже нижней границы референсного интервала). За 32 месяца наблюдения частота сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин составила соответственно 3,4% и 7,3 при эутиреозе, 7,2% и 13,0% – при СКГ, 8,2% и 9,2% – при СКТ, 6,5% и 13,1% – при синдроме низкого Т3. В отношении сердечно-сосудистой смерти выживаемость была достоверно

ниже при СКГ, СКТ и синдроме низкого Т3, чем при эутиреозе ($p < 0,001$). Общая выживаемость была достоверно ниже только при СКГ и синдроме низкого Т3 ($p < 0,001$). После поправки на факторы сердечно-сосудистого риска оказалось, что риск сердечно-сосудистой смерти был выше при СКГ (отношение рисков, ОР, 2,40, $p = 0,02$), СКТ (ОР 2,32, $p = 0,02$) и синдроме низкого Т3 (ОР 1,63, $p = 0,007$), чем при эутиреозе. Риск смерти от всех причин был выше только у больных с СКГ и синдромом низкого Т3 (ОР 2,01 и 1,57, $p < 0,001$). Полученные данные, отмечают авторы, подтверждают гипотезу о том, что нормальная функция щитовидной железы крайне важна для поддержания общего и сердечно-сосудистого гомеостаза.

Источник: *Cardiosite.ru*

Прием препаратов селена не снижает риск развития сахарного диабета типа 2

По результатам рандомизированного двойного слепого исследования, прием препаратов селена не снижает риск развития сахарного диабета типа 2, а даже повышает вероятность развития данного заболевания. На основании экспериментальных работ на животных было сделано предположение об улучшении метаболизма глюкозы под воздействием селена.

Ученые решили проверить профилактическое воздействие селена в предотвращении развития сахарного диабета типа 2 на примере 1202 пациентов, не страдающих изначально данной патологией. На территории эндемически обедненной селеном, 1202 пациента были разделены на группы, принимающие 200 мг/день селена либо плацебо. Средний период наблюдения за пациентами равнялся $7,7 \pm 2,7$ года. Сахарный диабет типа 2 развился у 58 пациентов, принимавших селен, и у 39 пациентов из группы плацебо (12,6 и 8,4 случая на 1000 человек в год соответственно). После распределения пациентов по возрасту, полу, курению и индексу массы тела профилактического влияния приема селена на возникновение сахарного диабета типа 2 также не отмечалось. У пациентов с наивысшими значениями плазменной концентрации селена риск возникновения данной патологии достоверно повышался (HR 2,70). Также доктор Joachim Bleys сообщил, что, по результатам исследований, селен, а также другие пищевые добавки не предотвращают развитие сердечно-сосудистой и раковой патологии. Поэтому дополнительное применение данного элемента в виде пищевой добавки может повысить риск возникновения сахарного диабета типа 2.

Источник: *solway-pharma.ru*

Витаминная недостаточность связана с диабетом

Диабет является состоянием, которое обычно характеризуется поднятием уровня сахара (глюкозы) в крови. Одна из проблем заключается в том, что глюкоза может взаимодействовать (через биохимический процесс, известный как гликация) с тканями в организме, что может повредить эти ткани и привести к осложнениям. Неудивительно, что именно гликацию непосредственно называют главной причиной длительных проблем, связанных с диабетом, включая повреждение нерва, потерю зрения и болезни сердца. Исследователи из Университета Эссекса в Колчестере обнаружили, что у больных диабетом обычно не хватает витамина В1 (тиамин), и что у больных диабетом типа 1 и 2 уровни витамина В1 в крови сократились на три четверти. Низкий уровень витамина В1 объясняется увеличением потери В1 через почки. Вывод почками (коэффициент вещества, удаляемого из организма) витамина В1 в 24 раза выше нормального у больных диабетом типа 1 и в 16 раз выше у больных диабетом типа 2. Значение этого исследования очень важно, поскольку недостаток витамина В1 может вызвать целый ряд симптомов, в том числе ухудшение аппетита, усталость, мышечную боль, паралич рук или ног, трудности при ходьбе и сердечную недостаточность. Многие из этих проблем являются хорошо известными осложнениями при диабете.

Источник: *MIGnews.com*

Новое свойство зеленого чая

Одно из веществ, содержащееся в зеленом чае, способно предупреждать диабет и замедлять его развитие в случае возникновения. Об этом свидетельствуют результаты опытов профессора Каролинского института Стокгольма Оке Шехольма, которые он ставил на животных. «Пациенты с диабетом второго типа, находящиеся на первой стадии этой болезни, могут значительно поправить свое здоровье, если будут пить зеленый чай. Только в Швеции насчитывается несколько сотен тысяч таких пациентов», – пишет Шехольм в опубликованном пресс-релизе. Однако это утверждение будет верно, если

и человеческий организм станет реагировать на целительный компонент зеленого чая так же, как и подопытные животные. Этот факт шведский профессор и собирается проверить в ближайшем будущем, исследуя реакцию инсулинпроизводящих клеток поджелудочной железы человека на курс лечения. Активное вещество, содержащееся в зеленом чае, называется EGCG. Это полифенол и антиоксидант, который оказывает защитное действие на клетки и участвует в процессе регуляции сахара в крови.

Источник: *АМИ-TACC*

Комбинированная антигипертензивная терапия – эффективная профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета: результаты исследования ADVANCE

М.В. ШЕСТАКОВА,
д.м.н., профессор,
Эндокринологический
научный центр
Росмедтехнологий, Москва

В настоящее время во всем мире насчитывается 246 млн больных сахарным диабетом, причем около 50% всех больных диабетом приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст – 40-59 лет. По прогнозам, их численность к 2030 г. может превысить 500 млн человек.

Сахарный диабет более всего опасен своими осложнениями. По данным ВОЗ, каждые 10 секунд в мире умирает один больной сахарным диабетом; ежегодно умирает более 3 млн больных – это столько же, сколько от СПИДа и вирусного гепатита. Каждый год производят более 1 млн ампутаций нижних конечностей, более 300 тыс. больных полностью теряют зрение, приблизительно у 500 тыс. пациентов перестают работать почки, что требует дорогостоящего лечения гемодиализом. Наиболее опасным фактором риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета помимо гипергликемии является

артериальная гипертензия. Установлено, что при СД и АГ риск развития ИБС повышается в 2-4 раза, инсульта – в 2-3 раза, полной потери зрения – в 10-25 раз, уремии – в 15-20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз. При СД артериальная гипертензия выявляется у 50% больных в дебюте СД 2 типа и практически у 75-80% больных с длительным течением СД 2 типа. В то же время АГ является модифицируемым фактором риска, поддающимся коррекции при назначении адекватной терапии. Стабильный контроль уровня АД и достижение целевых значений (для больных СД эти значения составляют менее 130/80 мм рт. ст.) позволяют существенно снизить частоту развития тяжелых, инвалидизирующих осложнений, сохранить трудоспособность больных и существенно увеличить продолжительность их жизни.

Традиционный подход к терапии больных с АГ заключается в первоначальном назначении монотерапии антигипертензивным препаратом с титрацией дозы до

максимально эффективной, затем в добавлении второго и третьего препарата. Однако этот подход достаточно долог по времени и не всегда эффективен. В процессе накопления клинического опыта лечения АГ стало очевидно, что монотерапия эффективна лишь у 50% больных, и только при умеренном повышении уровня АД (1). Нередко в развитии АГ лежат различные патогенетические механизмы, в связи с чем монотерапия не может оказать воздействие на все причины повышения АД у каждого конкретного больного. Кроме того, достижение целевых значений АД (< 140/90 мм рт. ст. для лиц без СД и < 130/80 мм рт. ст. для больных СД) требует назначения максимально эффективных доз препарата. Однако при увеличении дозы лекарственного средства возрастает не только его эффективность, но и выраженность побочного действия. Дозозависимость побочных эффектов лекарств не позволяет увеличивать их дозу до максимальной. Так, при увеличении дозы традиционных антигипертензивных средств, таких как тиазидные диуретики и бета-блокаторы, достоверно возрастает риск развития СД 2 типа (2, 3).

При СД достижение целевых значений АД представляет собой крайне сложную задачу. Развитие АГ при СД всегда определяется несколькими механизмами: гиперактивностью ренин-ангиотензиновой системы, увеличением объема циркули-

Наиболее опасным фактором риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета помимо гипергликемии является артериальная гипертензия. Установлено, что при СД и АГ риск развития ИБС повышается в 2-4 раза, инсульта – в 2-3 раза, полной потери зрения – в 10-25 раз, уремии – в 15-20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз. При СД артериальная гипертензия выявляется у 50% больных в дебюте СД 2 типа и практически у 75-80% больных с длительным течением СД 2 типа.

рующей крови, активацией симпатoadреноловой системы и др. Поэтому назначение монотерапии больным СД с АГ практически неэффективно. Между тем превышение целевого уровня АД грозит быстрым прогрессированием сосудистых осложнений. Несмотря на это, комбинированную антигипертензивную терапию получают лишь незначительное количество больных СД. Так, проведенный в ГУ ЭНЦ РАМН в 2002 году амбулаторный скрининг более 300 больных СД 1 и 2 типа, имеющих различную выраженность АГ, показал, что из 85% больных, получающих антигипертензивную терапию, монотерапию получали 72% больных (63% – ингибиторы АПФ, по 3% – арифон-ретард, бета-блокаторы, антагонисты Са), только 13% больных находились на комбинированной терапии АГ, а 15% вовсе не получали необходимого лечения (4).

Многоцентровые клинические рандомизированные исследования показали, что для достижения целевых значений АД требовалось назначение от 2,5 до 4 препаратов различных групп (рисунок 1).

Преимущества комбинированной терапии АГ перед монотерапией очевидны:

- комбинированная терапия позволяет воздействовать на несколько механизмов развития АГ, что делает лечение более эффективным;
- комбинированная терапия позволяет использовать меньшие дозы назначаемых препаратов без ущерба для антигипертензивного действия;
- некоторые комбинации препаратов устраняют (или ослабляют) побочные эффекты отдельных взятых компонентов.

Согласно рекомендациям от 2003 г. Седьмого Объединенного национального комитета США по профилактике и лечению артериальной гипертензии (JNC 7) (5) комбинированную терапию следует назначать любому пациенту, у которого АД превышает на 20/10 мм рт. ст. целевые значения.

ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ ПРИ СД

Ответ на этот вопрос вытекает из представлений о ведущих механизмах повышения АД при СД. Механизм развития АГ как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа непосредственно связан с активацией локально тканевых ренин-ангиотензиновых систем (РАС). Ангиотензин II оказывает мощное патологическое воздействие на те органы, в которых высока его тканевая активность (почки, сердце, эндотелий сосудов). Установлено, что локально почечная концентрация ангиотензина II в тысячу раз превышает его содержание в плазме (6). Механизмы патогенного действия ангиотензина II обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. Поэтому не удивительно, что в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, в лечении артериальной гипертонии и профилактике атеросклероза при сахарном диабете на первый план выходят препараты, блокирую-

щие РАС, а именно **ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты ангиотензиновых рецепторов.**

В то же время, говоря о патогенезе АГ при СД, нельзя забывать

Согласно рекомендациям от 2003 г. Седьмого Объединенного национального комитета США по профилактике и лечению артериальной гипертензии (JNC 7) (5) комбинированную терапию следует назначать любому пациенту, у которого АД превышает на 20/10 мм рт. ст. целевые значения.

и о других механизмах, поддерживающих высокий уровень АД. Как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа АГ носит объемозависимый характер, поскольку за счет снижения почечной экскреции Na и воды увеличивается объем циркулирующей крови. Кроме того, больных как СД 1 типа, так и СД 2 типа отличает от других субпопуляций пациентов с АГ чрезвычайно высокая солечувствительность. Это было доказано в клиническом эксперименте E.Ritz (1994), в котором оценивали влияние пищевой

Рисунок 1. Количество антигипертензивных препаратов, назначенных для достижения целевого АД



ДАД – диастолическое АД
 САД – систолическое АД
 АД ср. – среднее АД = (САД-ДАД) / 3

Bakris GL et al. Am J Kidney Dis. 2000;36:646-661. Lewis EJ et al. N Engl J Med. 2001;345:851-860.

При СД достижение целевых значений АД представляет собой крайне сложную задачу. Развитие АГ при СД всегда определяется несколькими механизмами: гиперактивностью ренин-ангиотензиновой системы, увеличением объема циркулирующей крови, активацией симпатoadреноловой системы и др. Поэтому назначение монотерапии больным СД с АГ практически не эффективно. Между тем превышение целевого уровня АД грозит быстрым прогрессированием сосудистых осложнений. Несмотря на это, комбинированную антигипертензивную терапию получает лишь незначительное количество больных СД.

солевой нагрузки (200 ммоль) на уровень АД у двух групп испытуемых с исходно нормальным уровнем АД. Одну группу составляли здоровые добровольцы, вторую – больные СД. После окончания эксперимента уровень АД в ответ на солевую нагрузку значительно повысился у 17% здоровых лиц и у 48% больных СД. Иными словами, каждый второй больной СД, даже с исходно нормальным уровнем АД, имеет высокую солечувствительность, приводящую к повышению АД в ответ на увеличение солевого рациона.

Таким образом, объемозависимый характер АГ при СД и высокая солечувствительность больных СД обосновывает необходимость **обязательного включения диуретиков** в состав комбинированной терапии АГ при СД. Именно диуретики способны выводить излишний натрий и жидкость из организма.

Однако хорошо известно, что длительный прием **тиазидных диуретиков в высоких дозах** сопряжен с риском развития СД 2 типа и ухудшением метаболи-

ческого контроля у больных с развернутой картиной СД. Механизм диабетогенного эффекта тиазидов обусловлен выраженным калий-выводящим действием этих препаратов. Потеря внеклеточного и внутриклеточного калия в бета-клетках поджелудочной железы под воздействием тиазидов приводит к нарушению секреции инсулина и развитию гипергликемии. Чем больше диуретик выводит калий, тем больше его диабетогенный эффект. При детальном изучении тиазидных диуретиков оказалось, что калий-выводящий эффект тиазидов носит исключительно дозозависимый характер. Дозозависимость калий-выводящего эффекта гидрохлортиазида (наиболее широко используемого в России тиазидного диуретика) представлена в таблице 1.

Следовательно, при дозе гидрохлортиазида 12,5 мг/сутки и менее его калий-выводящий эффект незначителен и, следовательно, диабетогенный эффект не должен проявляться. Действительно, в масштабном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerosis

Risk in Communities) (2), включавшем более 12000 лиц без СД, было показано, что прием тиазидных диуретиков в дозах 12,5-25 мг/сутки в течение 6 лет не сопровождается увеличением риска развития СД 2 типа (относительный риск – 0,91).

Таким образом, многоцентровые контролируемые исследования подтвердили, что опасность развития СД 2 типа *de novo* при длительном применении тиазидных диуретиков минимальна при их дозе не выше 25 мг/сутки.

Особую группу антигипертензивных средств представляют собой **тиазидоподобные диуретики**. К этой категории относятся новые препараты, структурно схожие с тиазидными диуретиками, но существенно отличающиеся от них по своим свойствам. Одним из наиболее эффективных представителей тиазидоподобных диуретиков является **индапамид (Арифон ретард)**. Этот препарат обладает незначительной диуретической активностью, но выраженным антигипертензивным свойством, связанным с прямым сосудорасширяющим механизмом его действия. В начале 70-х годов XX века этот препарат был зарегистрирован в дозе 2,5 мг и характеризовался быстрым высвобождением и относительно коротким периодом действия. В настоящее время на рынке представлен препарат Индапамид ретард в дозе 1,5 мг с замедленным высвобождением и суточным периодом действия. Этот препарат обладает минимальным калий-выводящим эффектом и, следовательно, не оказывает диабетогенного действия и абсолютно безопасен не только у больных СД, но и у пациентов, имеющих высокий риск развития СД.

В двух крупных рандомизированных исследованиях было показано, что Индапамид ретард не только является эффективным и метаболически нейтральным антигипертензивным препаратом, но и обладает свойствами кардио- и нефропротекции (исследования LIVE и NESTOR) (7, 8).

Таким образом, учитывая основные звенья патогенеза АГ при СД –

Таблица 1. Зависимость калий-выводящего эффекта гидрохлортиазида от его дозы

Доза гидрохлортиазида	Снижение K ⁺ сыворотки крови
50-100 мг/сутки	на 0,5-0,8 ммоль/л
25 мг/сутки	на 0,3-0,4 ммоль/л
12,5 мг/сутки	незначительно

гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы, а также объемозависимый и солечувствительный характер АГ – вполне обоснованным представляется, что наиболее эффективным подходом к терапии АГ при СД будет являться комбинация блокатора РАС (например, ингибитора АПФ) и метаболически нейтрального низкодозового диуретика (например, Индапамида ретард). Комбинация этих препаратов позволит усилить антигипертензивный эффект и повысить органопротективные возможности лечения.

Для удобства лечения и повышения комплаентности пациентов были созданы два комбинированных препарата, содержащих фиксированные дозы ингибитора АПФ и тиазидоподобного диуретика: «Нолипрел» (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида) и «Нолипрел форте» (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида).

Эффективность комбинированного препарата Нолипрел форте у больных СД была доказана в исследовании PREMIER, в котором участвовало 457 больных сахарным диабетом 2 типа с АГ и микроальбуминурией (9). Целью исследования было сравнить антигипертензивную и нефропротективную эффективность комбинированного препарата Нолипрел форте с монотерапией эналаприлом. Дозы препаратов титровались постепенно до 2 таблеток Нолипрела форте и 40 мг эналаприла к концу исследования. Исследование продолжалось 52 недели. В результате было показано, что Нолипрел форте достоверно более эффективно снижает уровень САД и ДАД, достоверно больше снижает уровень микроальбуминурии, что в итоге привело к тому, что число сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности) на Нолипреле форте оказалось на 60% ниже, чем на монотерапии эналаприлом (9).

В 2001 г. стартовало новое широкомасштабное исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterax and diamicron-MR Controlled Evaluation) (10), целью которого явилось определить эффективность более интенсивного контроля гликемии ($HbA1c < 6,5\%$) и более интенсивного снижения АД (даже у нормотензивных больных) на развитие микро- и макроангиопатий у больных СД 2 типа с высоким риском осложнений. В исследование включено 11140 больных СД 2 типа из 20 стран мира, включая Россию. Больные СД 2 типа, рандомизированные в исследование, были распределены в группы стандартного контроля гликемии ($HbA1c = 7,5-8\%$) и интенсивного контроля гликемии ($HbA1c \leq 6,5\%$) (в интенсивной группе дополнительно применялся Диабетон МВ). Кроме того группы были подразделены на стандартный контроль АД, где возможно было применение любого антигипертензивного препарата плюс плацебо ($n=5571$) и интенсивный контроль АД, где помимо стандартной антигипертензивной терапии добавлялся Нолипрел форте ($n=5569$). Средний возраст больных составил 66 лет. Из всех включенных пациентов 32% имели сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе, 12% перенесли инфаркт миокарда. Среднее АД со-



Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0,625 мг

**РАЦИОНАЛЬНЫЕ
КОМБИНАЦИИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ**

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

*за счет двойного
фармакологического
действия*

ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

*благодаря оптимальным
дозам компонентов*

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

*простой режим дозирования –
1 таблетка в день*



**1 таблетка в день/
1 упаковка в месяц**

Нолипрел форте

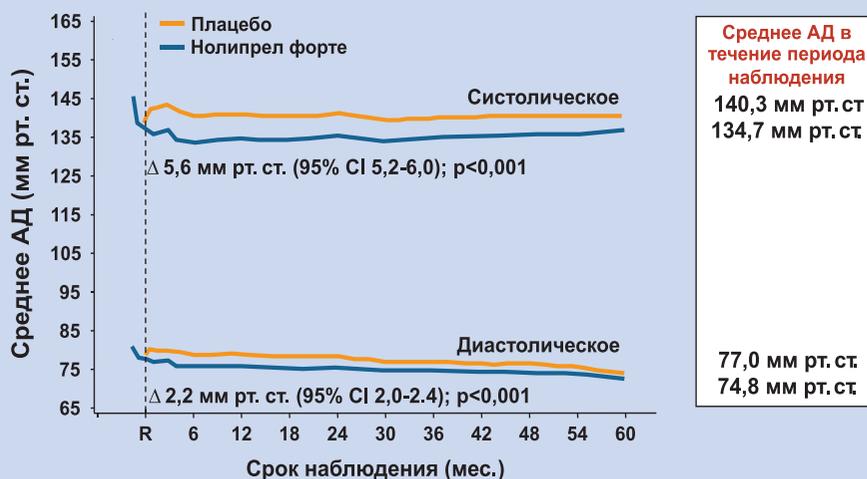
ПЕРИНДОПРИЛ 4 мг + ИНДАПАМИД 1,25 мг

Регистрационные номера ПН 015714/01 от 15.06.2004 (Нолипрел);
ПН 015715/01 от 23.06.2004 (Нолипрел форте)



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.

Рисунок 2. Снижение АД в исследовании ADVANCE



Согласно рекомендациям от 2003 г. Седьмого объединенного национального комитета США по профилактике и лечению артериальной гипертензии (JNC 7) комбинированную терапию следует назначать любому пациенту, у которого АД превышает на 20/10 мм рт. ст. целевые значения.

ставляло 145/81 мм рт. ст. Именно Нолипрел форте был выбран в качестве базового препарата в исследовании ADVANCE как фиксированная комбинация с научно доказанной высокой антигипертензивной и органопротективной эффективностью. Длительность исследования составила 4,3 года. В сентябре 2007 г. на Европейском

конгрессе кардиологов в Вене были представлены результаты АД-снижающей ветви исследования ADVANCE. К концу периода наблюдения уровень АД снизился на 5,6/2,2 мм рт. ст. и достиг в группе Нолипрела 136/74 мм рт. ст.

Средний уровень HbA1c снизился до 6,9%. При этом статистически значимой разницы по HbA1c и

уровню АД между группами активного лечения и плацебо не было. Между тем именно в группе активного лечения Нолипрелом и Нолипрелом форте отмечалось высоко достоверное снижение (11):

- относительного риска общей смертности на 14% (p=0,025);
- сердечно-сосудистой смертности на 18% (p=0,03);
- общих коронарных событий на 14% (p=0,02);
- развития микроальбуминурии и прогрессирования нефропатии на 21% (p<0.0001);
- сочетанных микро- и макрососудистых осложнений на 9% (p=0,04).

При расчете на каждый 1 млн больных СД, уже получающих превентивную терапию, дополнительное назначение Нолиперла и Нолипрела форте позволит избежать 15000 случаев сосудистых осложнений, 13300 случаев коронарных событий, 50000 новых случаев почечной недостаточности, спасти 13000 жизней.

Таким образом, новое широкомасштабное исследование ADVANCE с использованием фиксированных комбинированных антигипертензивных препаратов Нолипрела и Нолипрела форте убедительно продемонстрировало возможность эффективной не только вторичной, но и первичной профилактики микро- и макрососудистых осложнений СД при проведении более интенсивного контроля артериального давления (даже у нормотензивных больных).

Список литературы:

1. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med 1993; 328: 914-921.
2. Gress TW, Nieto FJ, Shaha E., et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med. 2000; 342:905-912.
3. The ALLHAT Group. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-2997.
4. И.И. Дедов, М.В. Шестакова Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Москва, ММА; 2006: 343 с.
5. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). JAMA 2003; 289: 2560-2575.
6. Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. Kidney Int. 1997; 52 (suppl.63):S107-S110.
7. Gosse P., Sheridan DJ., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. J.Hypertens. 2000; 18: 1465-1475.
8. Marre M, Fernandez M, Garcia-Puig J. et al. Value of natriuretic in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. J Hypertens. 2002; 20 (suppl.4): S 338-S342.
9. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effects of a low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension. 2003;41:1063-1071.
10. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE Action in diabetes and vascular disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. Diabetic Med. 2005;22:882-888.
11. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet Online September 2, 2007. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.



IV МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ 13-14 декабря 2007 года



Организаторы:

Правительство Москвы

Департамент здравоохранения города Москвы

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Ассамблея проводится ежегодно в соответствии с Распоряжением
Правительства Москвы №901-ПП от 29.05.2003г.

Оргкомитет Ассамблеи:

Председатель:

Л.И. Швецова - первый заместитель Мэра Москвы в Правительстве Москвы

Заместитель председателя:

А.П. Сельцовский - руководитель Департамента здравоохранения города Москвы

Рабочая группа Ассамблеи:

Председатель:

С.В.Поляков - первый заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы.

Состав рабочей группы:

И.А.Лешкевич – заместитель руководителя ДЗМ, **В.А. Шевченко** - заместитель руководителя ДЗМ, **Л.Г. Костомарова** – заместитель руководителя ДЗМ, директор НПЦ ЭМП, **Ш.М.Гайнулин** – начальник управления организации медицинской помощи ДЗМ, **С.О.Иванов** – начальник Управления фармации ДЗМ, **Т.И. Юрьева** - заместитель исполнительного директора МГФ ОМС, **В.А.Прошин** – начальник отдела медицинской помощи детям и матерям ДЗМ, **Л.Г.Жомова** – пресс-секретарь руководителя ДЗМ, **А.С.Ермолов** - главный хирург ДЗМ, **Л.Б.Лазебник** – главный терапевт ДЗМ, директор ЦНИИ гастроэнтерологии, **Д.Г.Иоселиани** - главный кардиолог ДЗМ, директор НПЦ «Кардиоангиология», **М.А.Курцер** - главный акушер-гинеколог ДЗМ, главный врач Центра планирования семьи и репродукции, **А.Г.Румянцев** – главный педиатр ДЗМ, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии, **В.Н.Козырев** - главный психиатр и нарколог ДЗМ, главный врач ПКБ №1 им. М.А.Алексеева, **В.И.Литвинов** – главный фтизиатр ДЗМ, директор МНПЦ борьбы с туберкулезом, **А.М.Сдвижков** – главный онколог ДЗМ, главный врач ОКД №1, **М.Б.Анциферов** – главный эндокринолог ДЗМ, главный врач Эндокринологического диспансера, **А.Н.Бойко** – главный невролог ДЗМ, руководитель МГЦ рассеянного склероза, **А.С.Белевский** – главный пульмонолог ДЗМ, **Ю.М.Максимовский** – главный стоматолог ДЗМ, **И.В.Сидоренко** – главный аллерголог-иммунолог ДЗМ, **В.А.Максимов** – главный уролог ДЗМ, главный врач ГКУБ №47, **И.Ю.Клюквин** – главный травматолог ДЗМ, **В.В.Крылов** – главный нейрохирург ДЗМ, **Н.А.Барнинова** – директор Информационно-выставочного агентства «ИнфоМедФарм Диалог» и др.

В рамках Ассамблеи проводятся:

пленарные заседания; научно-практические конференции, семинары, школы для врачей терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов, нефрологов, урологов, кардиологов, кардиохирургов, кардиоревматологов, хирургов, инфекционистов, психиатров и психотерапевтов, наркологов, неврологов и нейрохирургов, травматологов, ортопедов, комбустиологов, пульмонологов, фтизиатров и аллергологов, онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, стоматологов и др. специализированные конференции по актуальным проблемам состояния и развития здравоохранения, фармацевтической отрасли столицы, по вопросам обязательного медицинского страхования, организации специализированной медицинской помощи.

Выставочная экспозиция :

в рамках Ассамблеи организуется выставка «Новое качество медицинских услуг и лекарственного обеспечения населения города Москвы». На выставке будут представлены производители и дистрибьюторы лекарственных средств, медицинской техники, медицинской продукции профилактического и лечебного назначения, учреждения здравоохранения города Москвы, реабилитационные центры, культурно-оздоровительные учреждения и фирмы, представляющие продукцию и услуги населению столицы, специализированную литературу, информационные технологии.

Итоги Ассамблеи - 2006:

проведено 32 мероприятия (пленарное заседание, научно-практические конференции, круглые столы, мастер-классы). Все мероприятия возглавили руководство и главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, ученые московских клинических и научных центров. Сделано 209 докладов против 160 в 2005 году, 122 – в 2004 году, 98 – в 2003 году, 41 – в 2002 году.

Мероприятия Ассамблеи посетило 2779 врачей-специалистов, руководителей ЛПУ г.Москвы и Московской области, ученых, клиницистов, работников фармацевтической отрасли. По направлениям медицины: врачи общей практики и терапевты – 11,2 %; педиатры (в т.ч. по специальности) – 12,3 %; акушеры и гинекологи – 4 %; хирурги, травматологи, анестезиологи, врачи скорой и неотложной помощи – 6,7 %; кардиологи и кардиохирурги – 5,2 %; урологи – 4,4 %; эндоскописты – 3,5 %; гастроэнтерологи – 1,4%; гематологи – 2,5%; психиатры, психоневрологи, неврологи – 4,5 %; дерматологи, дерматовенерологи – 3,3 %; эндокринологи – 4,7 %; онкологи – 4 %; фтизиатры, пульмонологи, алергологи – 3,3 %; оториноларингологии – 1,4%; стоматологи – 2,7 %; фармацевты, провизоры – 6,5 %; научные работники, педагоги, студенты – 8 %; организаторы здравоохранения и медицинского страхования – 4 %; другие медицинские специальности – 6,4 %.

В 2007 году мы рассчитываем на расширение состава участников и слушателей, которые уже на данном этапе проявляют интерес к Шестой Московской Ассамблее «Здоровье столицы» и её тематике.



Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 28

Тел./факс: (495) 797-62-92, 637-45-42, 637-41-23

E-mail: info@infomedfarmdialog.ru

website: www.infomedfarmdialog.ru

Е.В. БИРЮКОВА,
Н.В. МАРКИНА,
МГМСУ

Глюкофаж – настоящее и будущее в фармакотерапии метаболического синдрома

Для современного общества метаболический синдром (МС) представляет серьезную глобальную проблему. Согласно последним концепциям, МС – это кластер гормональных и метаболических нарушений, взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, объединенных общим патофизиологическим механизмом – инсулинорезистентностью.

Особое внимание, которое уделяется этому синдрому, обусловлено высокой распространенностью в общей популяции, достигающей 14-24%, причем число людей из группы риска синдрома ИР непрерывно растет (1, 3, 14). При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин. В возрасте 50-69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин. С другой стороны, МС играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атероскле-

розом, а также повышает риск коронарных осложнений и смертности (10, 15). Известно, что риск развития ишемической болезни сердца, мозгового инсульта, общей и коронарной смертности возрастает по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома. Связь между ИР и сердечно-сосудистым риском проявляется уже в раннем детском возрасте и сохраняется на протяжении всего подросткового периода (1, 3). Кроме того, многие современные исследователи рассматривают его как прелюдию сахарного диабета типа 2 (23). Так риск развития сахарного диабета типа 2 у лиц с МС в 5-9 раз выше, чем при его отсутствии. Наряду с этим в различных популяционных исследованиях доказано неблагоприятное влияние МС на общий прогноз жизни (3, 4, 13).

В настоящее время точно неизвестны причины возникновения инсулинорезистентности (ИР), в развитие которой большую роль играет сложное взаимодействие наследственных и средовых факторов. ИР – это снижение биологических эффектов инсулина в пери-

ферических тканях и органах. При этом возникает необходимость увеличения количества инсулина для компенсации инсулинорезистентного состояния. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также уменьшает гепатическую продукцию глюкозы печенью, что определенное время поддерживает нормальный гомеостаз глюкозы. В дальнейшем повышенное содержание инсулина в циркуляции вызывает развитие ряда гормонально-метаболических, гемодинамических и системных нарушений.

ИР может быть как генетически детерминированной, так и приобретенной. В настоящее время известно более 40 различных состояний и заболеваний, при которых развивается ИР. Причинами ее развития могут быть стрессы, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, травмы, повышение уровня контринсулярных гормонов. ИР, как правило, выявляется у лиц с отягощенной по СД наследственностью, ведущих малоподвижный образ жизни. Наряду с этим физиологическая ИР характерна для пубертатного периода, беременности и пожилого возраста. Кроме того, ИР тесно ассоциирована с характером распределения жировой ткани в организме. Важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с нею метаболических расстройств играет именно висцеральная жировая ткань, а не подкожные депо жира (3, 24).

Повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина под влиянием Глюкофажа реализуется посредством нескольких клеточных механизмов. Так, со стороны инсулиновых рецепторов наблюдается повышение количества и аффинности. Кроме того, происходит стимуляция тирозинкиназной активности рецептора, экспрессии и активности транспортеров глюкозы, а также активная транслокация транспортеров из внутриклеточного пула на клеточную мембрану.

Согласно критериям, которые были разработаны Комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (АТРИИ, 2001 г.), диагноз МС устанавливается, если у пациента обнаруживается три и более из следующих признаков (20):

- абдоминальное ожирение (объем талии (ОТ) >102 см у мужчин, ОТ > 88 у женщин);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл);
- ХС ЛПВП < 1 ммоль/л (<40 мг/дл) у мужчин, <1,3 ммоль/л (< 50 мг/дл) у женщин;
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (≥ 110 мг/дл).

Новая редакция определения МС была представлена в 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому, а также на 75-м Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу (21). Принципиально новой позицией было утверждение абдоминального ожирения как основного критерия диагностики МС с изменением следующих параметров: объема талии (< 94 см для мужчин, < 80 см для женщин), ХС ЛПВП (< 0,9 ммоль/л для мужчин, < 1,1 ммоль/л для женщин) и гипергликемии натощак (> 5,6 ммоль/л).

В предложенных дефинициях МС неслучайно абдоминальному ожирению отведено самостоятельное место. Существует немало клинических доказательств, продемонстрировавших тесную взаимосвязь между абдоминально-висцеральным ожирением и комплексом гормональных и метаболических факторов риска, составляющих основу рассматриваемого синдрома. Однако следует обратить внимание, что человек может иметь МС и при незначительном избытке массы тела (или при его отсутствии) в случае обнаружения трех других компонентов синдрома. Предложенные диагностические критерии довольно просты и удобны для применения в клинической практике и прежде всего направлены на раннее выяв-

ление пациентов, имеющих высокий риск развития атеросклеротических ССЗ и СД типа 2.

Определенное время считалось, что МС – это удел лиц преимущественно среднего и пожилого возраста. Однако ряд проведенных исследований свидетельствуют о том, что за прошедшие два десятилетия МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи (1, 3, 14). Так, в период с 1994 по 2000 год частота встречаемости МС среди подростков возросла с 4,2 до 6,4 %. В развитых странах мира около 15% подростков страдает ожирением, а 25% имеют избыточную массу тела. Нельзя не отметить, что в таких странах на долю СД типа 2 в детском и подростковом возрасте приходится 10% и более случаев всех форм СД.

Современные подходы к терапии МС заключаются в использовании нефармакологических методов терапии, которые при необходимости дополняются фармакотерапией. Основная цель терапии больных с МС – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (4, 24). Рекомендации по модификации образа жизни должны включать индивидуальный расчет диеты, изменение стереотипа питания и отказ от вредных привычек. К нефармакологическим методам относятся низкокалорийная диета, направленная на снижение массы тела и ее оптимизацию в сочетании с систематическими физическими тренировками или нагрузками бытового характера. Больным могут быть рекомендованы регулярные динамические физические нагрузки (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4-5 занятий в неделю по 30-45 мин.), поскольку в начале терапии больные с МС часто не в состоянии выполнять продолжительные и интенсивные занятия.

Снижение веса может быть достигнуто при соблюдении низкокалорийной диеты, содержащей не более 25-30% жира от суточной

калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров – менее 7%, полиненасыщенных – до 10% и мононенасыщенных – менее 20%, холестерина – менее 300-200 мг, содержание клетчатки должно составлять 20-25 г/сут. Также рекомендуется употребление соли в умеренных количествах (до 5 г в день).

Глюкофаж – препарат, относящийся к группе бигуанидов, повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, и, что крайне важно, не влияет на секрецию инсулина β -клетками. Снижая глюкозотоксичность и липотоксичность, Глюкофаж опосредованно улучшает секрецию инсулина.

Согласно современным рекомендациям, начальное снижение массы тела у пациентов с МС должно составлять не менее 10% от исходной массы (4, 24). Снижение массы тела позволяет уменьшить ИР, а также получить положительный эффект в отношении артериального давления и показателей липидного спектра крови. Снижение массы тела в пределах 5,0-9,9 кг на 15%, а снижение на 10,0 кг и более на 26% уменьшает риск развития артериальной гипертензии (7). Кроме того, на каждый 1 кг снижения массы тела концентрация общего холестерина уменьшается на 0,05 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – на 0,02 ммоль/л, триглицеридов – на 0,015 ммоль/л, а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) повышается на 0,009 ммоль/л. Кроме того, снижение массы тела на 5,6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена – развития сахарного диабета типа 2 у больных с НТГ.

К сожалению, как показывает практика, более чем 90% людей, снизивших массу тела, в течение одного года вновь прибавляют вес (3, 23). И только около 4-5%

больных МС могут достичь положительных результатов без дополнительной фармакотерапии. Стремительное увеличение распространенности МС в различных возрастных группах, сопровождающееся повышенным кардиометаболическим риском, обуславливает необходимость поиска эффективных методов фармакотерапии. В этой связи эффективность фармакотерапии МС прежде всего следует оценивать с позиции предотвращения развития заболеваний, связанных с атеросклерозом и их осложнений. Коррекция ИР, ключевого патофизиологического звена МС, является важным направлением фармакотерапии. В настоящее время одним из препаратов первого выбора фармакотерапии МС является метформин (Глюкофаж), который не только непосредственно воздействует на ИР, но и обладает рядом благоприятных метаболических и кардиоваскулярных эффектов.

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволили раскрыть новые аспекты действия метформина, шире оценить его практическую значимость, а также расширить показания к его назначению (3, 7, 23). В настоящее время метформин эффективно применяется не только при СД, но и у больных с МС, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), гепатостеатозом.

Глюкофаж – препарат, относящийся к группе бигуанидов, повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, и, что крайне важно, не влияет на секрецию инсулина β -клетками. Снижая глюкозотоксичность и липотоксичность, Глюкофаж опо-

средованно улучшает секрецию инсулина. Первичный антигипергликемический эффект препарата обусловлен снижением продукции глюкозы печенью (глюконеогенеза), а также секреции свободных жирных кислот, окисления жира и частично – усилением периферического захвата глюкозы (3, 15). Метформин обладает способностью снижать на 10-30% окисление СЖК. Снижая концентрацию СЖК (на 10-17%), он не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина. В целом, нормализация концентрации СЖК приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань и островки Лангерганса. Лечение метформином ассоциируется с позитивными изменениями в липидном спектре: снижением концентрации триглицеридов на 10-20%, ХС ЛПНП – на 10% и повышением концентрации ХС ЛПВП на 10-20%.

Повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина под влиянием Глюкофажа реализуется посредством нескольких клеточных механизмов. Так, со стороны инсулиновых рецепторов наблюдается повышение количества и аффинности. Кроме того, происходит стимуляция тирозинкиназной активности рецептора, экспрессии и активности транспортеров глюкозы, а также активная транслокация транспортеров из внутриклеточного пула на клеточную мембрану (14).

Глюкофаж оказывает активное влияние на адсорбцию пищевых углеводов в желудочно-кишечном тракте, замедляя ее скорость, а также снижает аппетит. Интести-

нальные эффекты препарата вносят существенный вклад в предотвращение постпрандиальных гипергликемических пиков, ассоциированных с риском преждевременной смертности от ССЗ (3, 9). Другим значимым эффектом Глюкофажа является уменьшение или стабилизация массы тела пациента, а также снижение отложения висцерального жира. Полагают, что один из механизмов анорексигенного действия метформина связан с влиянием препарата на метаболизм глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Так, в работе Mannucci E. et al определяли уровни ГПП-1 (7-36)амида/ (7-37) исходно и через 15 дней терапии метформином (2550 мг/сут.) у больных с ожирением до и после нагрузки ГТТ (18). С целью устранения влияния инсулинемии и гликемии на секрецию ГПП-1 исследование проводилось в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа. Авторы не обнаружили изменений концентраций ГПП-1 у лиц контрольной группы. Вместе с тем, у больных с ожирением метформин вызывал существенное увеличение концентрации ГПП-1 (7-36)амида/ (7-37) на 30 и 60 минутах теста при неизменном базальном уровне пептида. В смешанной плазме (после 30 мин. инкубации при 37°C), а также в растворе буфера, содержащем дипептидил-пептидазу-4, метформин ингибировал деградацию ГПП-1.

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира. В различных клинических исследованиях установлено, что в зависимости от длительности приема препарата снижение массы тела у больных с МС составило от 0,5 до 4,5 кг (2, 3, 8). Один из механизмов анорексигенного действия Глюкофажа, по-видимому, обусловлен действием на уровне ЦНС. Так, недавно в эксперименте на животных моделях показано, что, ингибируя активность АМФ-киназы в гипоталамических нейронах, препарат модулирует

Существует немало клинических доказательств, продемонстрировавших тесную взаимосвязь между абдоминально-висцеральным ожирением и комплексом гормональных и метаболических факторов риска, составляющих основу рассматриваемого синдрома. Однако следует обратить внимание, что человек может иметь МС и при незначительном избытке массы тела (или при его отсутствии) в случае обнаружения трех других компонентов синдрома.



ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Только оригинальный метформин (Глюкофаж) доказанно снижает риск развития следующих осложнений у пациентов с СД 2-го типа:

инфаркта миокарда

НА 39%

инсульта

НА 41%

любых осложнений сахарного диабета

НА 32%

смертность, связанную с диабетом

НА 42%

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865

NYCOMED

www.glucophage.ru
www.nycomed.ru



**Доказанное
кардиопротективное
действие**



экспрессию орексигенного нейротропного фактора Y (6).

В последние годы появилось много интересных данных о гемодинамических эффектах Глюкофажа, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с МС, СД типа 2 (таблица 1). Так, препарат положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижает риск образования тромбов (5, 11, 17). Показано, что метформин снижает уровень тромбоцитарного фактора 4 и β-тромбоглобулина, являющихся известными маркерами активации тромбоцитов. Недавние исследования показали улучшение процессов фибринолиза под влиянием терапии Глюкофажем, что обусловлено снижением уровня ИАП-1, инактивирующего тканевой активатор плазминогена (2). Кроме того, препарат обладает и непрямым механизмом снижения уровня ИАП-1. Адипоциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожно-жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира.

Следует заметить, что Глюкофаж обладает антиатеросклеротическим действием, воздействуя на ранних этапах развития атеросклероза и нарушая адгезию моно-

цитов к эндотелию сосудов, липидоз, и способность захватывать липиды (17). Кроме того, препарат подавляет процессы дифференциации моноцитов в макрофаги, активно секретирующие проатерогенные факторы. Недавно *in vitro* было показано ингибирующее влияние метформина на лейкоцит-эндотелиальное взаимодействие, а также на экспрессию на поверхности эндотелия таких молекул адгезии, как внутриклеточная молекула адгезии 1, сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 и E-селектин (11, 15). Ряд экспериментальных работ свидетельствует об активном вмешательстве метформина в метаболизм липидов сосудистой стенки. Так, препарат ускоряет катаболизм ЛПНП, способствуя их конверсии в ЛПВП, снижает аккумуляцию эфиров холестерина в аорте, увеличивает содержание фосфолипидов и уменьшает сфингомиелина. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что метформин ослабляет формирование атеросклеротических бляшек у кроликов и крыс, получавших пищу с высоким содержанием жира. Наряду с этим метформин уменьшает пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (ГМК).

Следовательно, снижая отложение липидов в сосудистой стенке, уменьшая пролиферацию ГМК, нарушая адгезию, трансформацию моноцитов и способность захватывать липиды, метформин активно воздействует на ранние стадии развития атеросклеротического процесса.

Позитивные сосудистые эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза (3, 15). Одним из первых этапов атеросклеротического процесса является эндотелиальная дисфункция, значительно ухудшающая прогноз иотягощающая течение МС и СД. Показано, что на фоне 12-недельной терапии метформином у больных СД типа 2 при введении ацетилхолина, по данным плетизмографии, отмечено значимое увеличение кровотока периферических артерий (19). У пациентов с МС получавших лечение метформином (1000 мг/сут, 12 нед.), наряду со снижением массы тела и ИР (на 26%) наблюдалось улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) (22). Так, в группе пациентов с МС среднее значение ЭЗВД исходно и после лечения метформином составило $7,4 \pm 2,1\%$ и $12,4 \pm 1,9\%$ соответственно по сравнению с показателями ЭЗВД группы плацебо – $7,3 \pm 2,5\%$ и $6,9 \pm 2,7\%$.

В двойном слепом рандомизированном исследовании изучали влияние метформина на сосудистую реактивность у родственников больных СД 2 типа первой линии родства с МС без нарушения толерантности к глюкозе (средний возраст $38,3 \pm 7,6$ лет, ИМТ – $36,3 \pm 2$ кг/м²) (8). Было отмечено, что в условиях реактивной гиперемии терапия метформином приводила к достоверному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации (инфузия ацетилхолина 7,5, 15 и 30 мкг/мин.), при этом не влияя на эндотелий-независимую вазодилатацию (инфузия нитропруссиды – натрия 2, 4 и 8 мкг/мин.).

В последние годы особое внимание уделяется профилактике СД типа 2 (1, 4, 23). Согласно мнению Laaksonen D.F. et al. риск развития СД типа 2 у пациентов с МС повышается в 7-9 раз по сравнению с лицами, не имеющими МС (16). В настоящее время в мире насчитывается свыше 300 миллионов

Таблица 1. Прямые и не прямые кардиопротективные эффекты метформина

Улучшение диастолической функции миокарда	Снижение пролиферации ГМК*
Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов (10-20%)	Улучшение релаксации сосудов
Снижение уровня холестерина ЛПОНП (10%)	Усиление капиллярного кровотока
Снижение уровня холестерина ЛПНП (10%)	Снижение проницаемости сосудов
Повышение уровня холестерина ЛПВП (10-20%)	Снижение неоангиогенеза
Подавление окислительного стресса	Подавление активности ингибитора активатора плазминогена-1
	Повышение уровня тканевого активатора плазминогена
	Снижение агрегации и адгезии тромбоцитов
*-гладкомышечные клетки сосудистой стенки	

людей с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) (23). Согласно эпидемиологическим прогнозам к 2025 г. число пациентов с НТГ достигнет 500 миллионов. Известно, что ежегодно примерно у 1,5-7,3% лиц с НТГ развивается СД типа 2.

В крупнейшем исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было четко показано, что терапия Глюкофажем может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД типа 2 у пациентов с НТГ, особенно у пациентов с ИМТ более 25 кг/м² (9). Так, у пациентов с НТГ и избыточной массой тела, получавших Глюкофаж (1700 мг/сут.), отмечалось снижение риска развития СД типа 2 на 31% по сравнению с группой пациентов, которые не получали медикаментозной терапии.

Благодаря отсутствию длинных гидрофобных боковых цепей ограничивается как способность препарата к связыванию с клеточной мембраной, так и, впрочем, активное накопление внутри клетки, чем определяется низкая вероятность развития лактоацидоза, а также высокая безопасность метформина (3, 15). Препарат практически не метаболизируется в организме и полностью выводит-

ся почками в неизменном виде (период полувыведения 1,5-4,9 ч.). При почечной недостаточности уменьшение выделительной функции почек, особенно с возрастом, скорость выведения метформина снижается пропорционально уменьшению клиренса креатинина и возрастает риск лактоацидоза. Лечение препаратом иницируют с 500-850 мг, принимаемых в ужин или на ночь. Во избежание побочных явлений метформина (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, металлический вкус во рту) необходима постепенная титрация дозы препарата. Так, суточная доза препарата постепенно увеличивается на 500-850 мг каждую 1-2 недели, а в некоторых случаях происходило временное снижение дозы до предыдущей. Побочные эффекты обычно исчезают при снижении дозы препарата. Максимальная терапевтическая доза у больных с МС составляет 1500-3000 мг/сутки в режиме 2-3 приемов. Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушения функций почек (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин. или повышение креатинина в крови выше 1,5 ммоль/л),

злоупотребление алкоголем, беременность, лактация, а также гипоксические состояния любой природы.

Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также уменьшает гепатическую продукцию глюкозы печенью, что определенное время поддерживает нормальный гомеостаз глюкозы. В дальнейшем повышенное содержание инсулина в циркуляции вызывает развитие ряда гормонально-метаболических, гемодинамических и системных нарушений.

В заключение следует отметить, что применение метформина в сочетании с нефармакологическими методами является эффективным и безопасным методом в управлении МС, не только улучшающим чувствительность к инсулину, но и положительно влияющим на многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. При выборе препарата для фармакотерапии больных МС всегда нужно помнить о доказанных преимуществах метформина у такой категории больных. 

Список литературы:

- Alberti G., Zimmet P., Shaw J. Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop. // *Diabetes Care* 2004; 27: 1798-1811
- Alessi M.C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26(10): 2200-7.
- Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. // *N Engl J Med.* 1996; 334:574-9.
- Caballero A.E.: Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. // *Obesity Research* 2003; 11:1278-89.
- Charles M.A., Morange P., Eschwege E., et al: Effects of weight change and metformin on fibrolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIGPRO1 Study. // *Diabetes Care* 1998; 21:1967-75.
- Chau-Van C., Gamba M., Salvi R. Metformin Inhibits Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Kinase Activation and Prevents Increases in Neuropeptide Y Expression in Cultured Hypothalamic Neurons. // *Endocrinology* 2006; 148 (2), 507-511
- Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology* 2004; 55(6):3145-52.
- De Aquiar L.G., Bahia L.R., Villela N. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. // *Diabetes Care* 2006; 29(5):1083-9.
- Diabetes Prevention Program Research Group/ Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. // *N Engl J Med.*-2002; 346, 393-403
- Ford E.S. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. // *Atherosclerosis*. 2004; 173:309-14.
- Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man. // *Diabetes Metab.* 2003; 29: 6545-52
- Isoda K., Young J. L., Zirlik A., et al .Metformin Inhibits Proinflammatory Responses and Nuclear Factor- κ B in Human Vascular Wall Cells. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26(3): 611-7.
- Isomaa B., Lahti K., Almgren P. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome // *Diabetes Care* 2001; 24:683-9.
- Kereikes D.J., Willerson J.T. Metabolic syndrome epidemic. // *Circulation* 2003;108:1552-3.
- Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: An Update // *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33.
- Laaksonen D.F., Laaka H.M., Niskanen L.K. et al Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definition of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. // *Am J Epidemiol.* -2002; 156, 1070-7.
- Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G. A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. // *Diabetes Metab.* 2003; 29:6571-6
- Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al Effect of Metformin on Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) and Leptin Levels in Obese Nondiabetic Subjects. // *Diabetes Care*- 2001; 24 (3): 489-494
- Mather K.J., Verma S, Anderson T.J. et al. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. // *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1344-50.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 2001; 5. N 01-3670.
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. (<http://www.idf.org>)
- Scarpello J.H.B. Improving survival with metformin: the evidence base today. // *Diabetes Metab.* 2003; 29:6536-43
- Vitale C., Mercurio G., Cornoldi A. et al. // *J Intern Med.* 2005 Sep;258(3):250-6. // Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome.
- Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine* // 2003.- 20(9): 693-702.

«Мужское бессилие»: современные пути решения проблемы

А. Н. ОРАНСКАЯ,
МГМСУ

Мужское бессилие, импотенция, эректильная дисфункция – понятия давно известные и беспокоящие людей разных рас и сословий. Много столетий назад, когда не были известны механизмы возникновения эрекции, мужское половое бессилие пытались объяснить взглядом и колдовством. Аристотель первым попытался описать механизм возникновения эрекции. Предложенная им теория о нагнетании воздуха в половой член при возбуждении является далекой от истинных механизмов формирования эрекции, но дает нам возможность утверждать, что данные вопросы интересовали человечество не один век.

Первое анатомически правильное описание полового члена принадлежит великому художнику и талантливому исследователю человеческого тела Леонардо да Винчи. Он описал механизм эрекции, который развивается вследствие наполнения полового члена кровью. В прошлом столетии слово «импотенция»

стало часто применяться в общем лексиконе как оскорбительное выражение по отношению к мужчине. Медицинский термин стал общепринятым ругательством и постыдным выражением. В сложившейся ситуации появилась необходимость ввести термин для определения патологии. В 1992 году был принят термин «эректильная дисфункция» (ЭД). Некоторое время спустя появилось полное определение данного состояния – это неспособность достигать и/или поддерживать адекватную эрекцию полового члена, что ограничивает или делает невозможным проведение полового акта в 50 и более процентах случаев. Необходимо обращать внимание, что сексуальные неудачи возможны у практически здоровых мужчин, а о болезни можно говорить только тогда, когда неудачи становятся закономерностью.

В 1987 году были описаны механизмы гемодинамики в половом члене, в 1989 году – два круга кровообращения, один из которых функцио-

нирует в состоянии покоя и обеспечивает трофические потребности органа, а другой обеспечивает двух-трехкратное увеличение притока крови при сексуальном возбуждении и обеспечивает возникновение эрекции. В функциональном цикле кавернозной гемодинамики разные авторы выделяют от 2 до 8 фаз. В состоянии покоя спиральные (гелициновые) артерии и гладкие мышцы кавернозных тел сокращены. Кровоснабжение органа осуществляется через половые артерии и капилляры (приток крови) с оттоком по венам субтуникального сплетения в промежуточную и глубокую дренажную систему полового члена. Данная система выполняет трофическую функцию. В этом состоянии преобладает симпатический тонус ВНС, который осуществляется через постсимпатические альфа1-адренорецепторы (1).

Пусковым механизмом эрекции является сексуальный стимул (визуальный, тактильный, обонятельный), который воздействует на кору головного мозга. Следствием данного воздействия является передача нейроэндокринного сигнала к клеткам гладкой мускулатуры полового члена. Повышается тонус парасимпатической нервной системы, повышается активация бета2-адренорецепторов гелициновых артерий, что приводит к их дилатации (2). Фаза тумесценции характеризуется релаксацией гладкой мускулатуры кавернозных синусов, увеличением притока крови к кавернозным телам и повышением внутрикавернозного давления (3). Расслабление гладкомышечных элементов пеще-

Продолжительность действия является принципиальным отличием Сиалиса от других ингибиторов ФДЭ-5. При использовании препаратов непродолжительного действия, которые необходимо использовать незадолго до полового акта, возникает зависимость интимной близости от времени действия лекарственного средства, что может приводить к психологическому дискомфорту. Данные клинического исследования по выявлению предпочтений пациентов, в ходе которого 58% мужчин сообщили о том, что у них был половой акт более чем, через 4 часа после приема Сиалиса позволяют сделать вывод что, мужчины используют все преимущества эффективности препарата в течение 36 часов.

ристых тел и кавернозных артерий является ведущим периферическим механизмом эрекции. В настоящее время описано достаточно много медиаторов, потенцирующих релаксацию, например производные пурина (аденозин), который действует через постсинаптические пуриновые рецепторы P1 и P2, монооксид углерода, вырабатываемый гемоксигеназой мочеполового тракта (4), простагландины, например, P_gE₁, действующий через простаноидные рецепторы.

Наиболее изученным является действие оксида азота как медиатора, обеспечивающего расслабление гладкомышечных клеток кавернозных артерий и трабекул. Оксид азота (NO) образуется из L-аргинина под воздействием NO-синтазы и выделяется из неадренергических нехолинергических нервных окончаний и эндотелиальных клеток. NO за счет активации гуанилатциклазы приводит к перемещению ионов кальция из цитозоля клеток внутрь эндоплазматического ретикулума и вне клеточного матрикса. За счет понижения концентрации ионов кальция в цитозоле происходит уменьшение тонуса актомиозинового цитоскелета, и как следствие, расслабление гладкомышечных клеток. Фермент фосфодиэстераза V типа (ФДЭ-5) разрушает цГМФ с образованием неактивного пептида 5ТМФ, препятствуя таким образом расслаблению гладкомышечных клеток (5).

Веноокклюзивный механизм обеспечивает формирование фазы полной эрекции, во время которой происходит компрессия растянутыми кавернозными синусами субтуникальных венул к белочной оболочке, обеспечивая блокаду венозного оттока при сохраняющемся высоком артериальном притоке. Рефлекторные сокращения бульбокавернозной и ишиокавернозной мышц, рефлекторный спазм дистальных огибающих венул обеспечивают дополнительное ограничение венозного оттока и формируют фазу ригидной эрекции, характеризующуюся практически полным отсутствием как притока, так и оттока крови в кавернозные тела. В момент эякуляции происходит активизация симпатиче-

ского отдела ВНС, сопровождающаяся снижением артериального притока и начальной контракцией гладких мышц кавернозных синусов на фоне активированного веноокклюзивного механизма. Основной характеристикой фазы детумесценции является инактивацией веноокклюзивного комплекса, приводящей к возвращению полового члена в состояние покоя.

Эрекция полового члена – это нейро-сосудистый процесс, который является результатом взаимодействия трех физиологических систем: центральной нервной системы, периферической иннервации гладкомышечной ткани артерий и трабекул кавернозных тел полового члена (6, 7). Нарушения на любом уровне могут привести к формированию эректильной дисфункции. Основываясь на этом можно классифицировать ЭД по формам как: органическую – вследствие васкулогенных (артериальных и/или венозных), неврологических, гормональных и кавернозных нарушений или поражений; психогенную – обусловленную центральным подавлением механизма эрекции без физической травмы; смешанную или органо-психогенную – вызванную сочетанием органических и психогенных факторов. Последняя форма является самой распространенной (8, 9). Многие авторы расценивают ЭД не как самостоятельное заболевание, а как часто встречающийся симптом сексуального расстройства, который имеет множество этиологических факторов (1) и может стать предиктором и/или симптомом некоторых заболеваний, например таких распространенных, как сахарный диабет типа 2, ИБС и депрессии (10). Исследование, проведенное в 2002 г. Montorsi et al., показало, что из 90 пациентов, страдающих ЭД, за которыми велось наблюдение в течение 4 лет, у 36 (40%) развилась ИБС. У 73% пациентов, перенесших инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, ЭД имела до сердечного приступа (11).

Для диагностики ЭД используют различные методики. Прежде всего, существует ряд опросников, которые позволяют оценить тяжесть

данного заболевания и предположить генез ЭД. Пациенты не всегда охотно рассказывают о своих проблемах, часто стесняясь «поражений» в сексе, и самостоятельно усугубляют психологическую составляющую эректильной дис-

Эрекция полового члена – это нейро-сосудистый процесс, который является результатом взаимодействия трех физиологических систем: центральной нервной системы, периферической иннервации гладкомышечной ткани артерий и трабекул кавернозных тел полового члена.

функции. Недостаток воспитания и излишняя стыдливость нередко становятся благодатной почвой для формирования нарушений уже органического характера. Одним из самых распространенных опросников является «Международный индекс эректильной дисфункции» (IIEF). Он позволяет оценить состояние сексуального здоровья каждого пациента, однако не способен ответить полностью на вопросы о наличии и уровне органического поражения, если таковое имеется. Для исключения сосудистого генеза ЭД ранее использовался тест с интракавернозным введением препарата с последующей оценкой кровенаполнения полового члена по данным доплеровского сканирования. Препараты, которые возможно применять при данном тесте с последующим применением их для лечения:

- папаверин (неспецифическое ингибирование ФДЭ-5-Са антагонистов);
- простагландин (активация аденилциклазы, ингибирование высвобождения норадреналина);
- фентоламин (используется в комплексе с другими препаратами) (неспецифическая блокада α-рецепторов);
- феноксibenзамин (связывание α1 + α2-рецепторов);
- вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) (активация аденилциклазы) и др. 

Таблица 1. Относительная селективность Виагры, Левитры и Сиалиса по отношению к различным подтипам фосфодиэстераз

Препарат	ФДЭ-1	ФДЭ-2	ФДЭ-3	ФДЭ-4	ФДЭ-5	ФДЭ-6	ФДЭ-7	ФДЭ-8	ФДЭ-9	ФДЭ-10	ФДЭ-11
Виагра	80	>19000	4628	2057	1	10,5	6100	8500	750	2800	780
Левитра	690	62000	40000	47000	1	35	>300000	>300000	5800	30000	1620
Сиалис	>4000	>4000	>4000	>4000	1	780	14000	>14000	>14000	>14000	14

Процедура является психологически непростой для мужчин, потому что страх перед проведением инъекции непосредственно в половой член, дискомфорт и болезненные ощущения достаточно выражены. Поэтому большинство пациентов предпочитают применять пероральные препараты. По нашим данным, это 87,9% из опрошенных пациентов.

В 1998 году за работу по медицине и физиологии «Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе» группа ученых R. Furchgott, F. Muerada, L. Ignarro стали лауреатами Нобелевской премии, и они открыли эру исследований влияния NO на различные ткани организма человека. В этом же году появился первый ингибитор ФДЭ-5 – силденафила цитрат (Виагра). Препарат рекомендовали принимать за час до полового акта, не сопровождать приемом жирной пищи и алкоголя. На медицинском фармацевтическом рынке были представлены сразу три дозировки Виагры: 25, 50 и 100 мг. Начальная

доза была рекомендована 50 мг. При недостаточной эффективности и отсутствии нежелательных эффектов дозу увеличивают до 100 мг; при выраженных побочных реакциях дозу можно уменьшить до 25 мг. Эффективность силденафила при применении в дозах 25, 50 и 100 мг составляет 62, 74 и 82% соответственно (SildenafilSmPC, 1998). Пациентам, страдающим сахарным диабетом, необходимо рекомендовать принимать препарат сразу с максимальной дозы (100 мг), так как отсутствие ожидаемого эффекта приводило к ухудшению состояния пациента и усилению психогенного фактора эректильной дисфункции. Виагра имеет достаточно короткий период действия, что не всегда устраивает пациентов. Основными побочными эффектами силденафила являются: головная боль – 16%, покраснение лица – 10%, диспепсия – 7%, заложенность носа, нарушения зрения и боли в спине, которые связаны с блокадой ФДЭ различных типов в кровеносных сосудах и сетчатке глаза (SildenafilSmPC, 1998).

В настоящее время известны 11 групп изоферментов ФДЭ (ФДЭ-1-11), которые в свою очередь разделяют на 21 подгруппу и примерно 53 варианта. Изоферменты ФДЭ участвуют в осуществлении различных функций организма (Francis et al., 2001; Osteloh, 2001), в частности:

- ФДЭ-1 (гладкомышечные волокна сосудов, мозг, сердце, легкие) – вазодилатация и тахикардия;
- ФДЭ-5 (гладкомышечные волокна кавернозных тел полового члена и сосудов, легкие и тромбоциты, ЖКТ) – вазодилатация, гипоагрегация тромбоцитов;
- ФДЭ-6 (сетчатка глаза) – изменение цветового восприятия;
- ФДЭ-11 (яички, сердце, скелетные мышцы, простата, печень, почки) – возможное влияние на сперматогенез и сердце.

Как следует из таблицы 1, Сиалис в меньшей степени, чем Виагра, влияет на ФДЭ-6 – изофермент, содержащийся в сетчатке глаза, при блокировании которого возникают нарушения цветоощущения. Этим объясняется низкая частота таких побочных эффектов как расстройства зрения (цветовосприятие) при приеме Сиалиса. С другой стороны, Сиалис по сравнению с Виагрой и Левитрой менее селективен к ФДЭ-11, однако блокада данного изофермента не сопровождается какими-либо зарегистрированными клиническими эффектами. По данным W.Hellstrom и соавт. (2003), ежедневный прием Сиалиса в дозе 10 или 20 мг в сутки в течение 6 месяцев не оказывает отрицательного влияния на сперматогенез.

Все препараты этой группы потенцируют вазодилатирующий эффект и антикоагулянтное действие нитратов и донаторов NO (Angulo et al., 2001; Bischoff et al., 2001). Например, варденафил (Левитра) оказыва-

Таблица 2. Фармакокинетические параметры различных ингибиторов ФДЭ-5

Параметр	Силденафил (Виагра), 100 мг (натошак)	Варденафил (Левитра), 20 мг (натошак)	Тадалафил (Сиалис), 20 мг (натошак)
C_{max} , нг/мл	450	20,9	378
t_{max} , ч	0,8	0,7-0,9	2 (0,5–12,0)
$t_{1/2}$, ч	3-5	4-5	17,5 (у пожилых – 21,6)
Связь с белками плазмы, %	96	91	94
Биодоступность, %	40	14,5	81

Единственный препарат, позволяющий иметь более одного полового акта при приеме всего одной таблетки – Сиалис. В литературе появилось художественное название данной таблетки – «таблетка выходного дня».



Сиалис®: Наслаждайтесь жизнью без эректильной дисфункции

- Сиалис® - это непревзойденная эффективность и качество эрекции^{1,2}
- Доказанная продолжительность действия до 36 часов^{1,2}
- Эффективность Сиалиса не снижается после приема жирной пищи и алкоголя³
- Свобода выбора момента интимной близости^{4,5,6}

Пятница
вечер

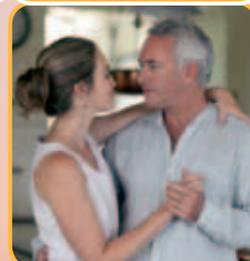
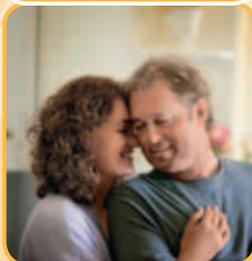
Суббота
утро

Суббота
после обеда

Суббота
вечер

Воскресенье
утро

Воскресенье
после обеда



Литература:

1. Levine SB. *Cleve Clin J Med* 2003;**70**(3):241-246.
2. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, *et al. J Urol* 2002;**168**(4): 1332-1336.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сиалис®.
4. Martin-Morales A, Haro JM, Beardsworth A, *et al. Eur Urol* 2007;**51**:541-550.
5. Shabsigh R, Burnett AL, Eardley I, *et al. Br J Urol Int* 2005; **96**: 857-63.
6. Dean J, Hackett GI, Gentile V, *et al. J Sex Med* 2006;**3**:650-651.



Наслаждайтесь
жизнью без ЭД

Эли Лилли Восток С.А.
123317, Москва, Краснопресненская наб. 18
тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05
www.free2love.ru

Lilly

Таблица 3. Частота побочных эффектов определенных дозировок (мг) таблеток от эрекции, %

Побочные эффекты	Виатра (100 мг)	Левитра (20 мг)	Сиалис (20 мг)
Головные боли	19	15	11
Приливы крови к лицу	19	11	5
Заложенность носа (ринит)	5	7	5
Тошнота и расстройства стула (диспепсия)	6	7	7
Боли в пояснице	–	–	–
Расстройства зрения (цветовосприятия)	3	–	–

Таблица 4. Клиническая эффективность ингибиторов ФДЭ-5 (данные регистрации препаратов в Европе – EU Summary of Product Characteristics)

	Силденафил	Варденафил	Тадалафил
Начало действия	60 мин.	60 мин.	16 мин.
Продолжительность действия	4 ч	4-5 ч	36 ч
% успешных попыток	66% (50-100 мг)	65% (20 мг)	75% (20 мг)

ет слабое гипотензивное действие и снижает АД максимум на 5-10 мм рт. ст. (Sache and Rohde, 2000), а также увеличивает частоту сердечных сокращений при применении в дозе 40 мг (Sachse and Rohde, 2000). По этим причинам Левитру не следует назначать при выраженной артериальной (в том числе ортостатической) гипотонии.

Лечение пожилых пациентов ингибиторами ФДЭ-5 необходимо начинать с малых доз вследствие изменения фармакокинетики и фармакодинамики препаратов у этих больных и, как следствие увеличения максимальных концентраций препарата в плазме и длительности периода полувыведения (Porst et al., 2001).

В настоящее время препараты данной группы представлены тремя ведущими мировыми фармацевтическими фирмами: Pfizer – Виатра

(силденафил), Eli Lilly – Сиалис (тадалафил), Bayer – Левитра (варденафил). Согласно многочисленным публикациям, активностью препаратов in vitro значительно различается в зависимости от лаборатории, проводившей анализ, и от того, использовался ли оригинальный препарат сравнения либо он был синтезирован/выделен в лабораторных исследованиях. Результаты сравнительного анализа побочных эффектов препаратов в клинических условиях представлены в таблице 3.

Как видно из данной таблицы, Сиалис (тадалафил) обладает наилучшей переносимостью за счет минимальной выраженности побочных эффектов. Основными преимуществами данного препарата, которые отметили пациенты, страдающие сахарным диабетом типа 2, это отсутствие зависимости оказываемого эффекта от приема пищи и пролон-

гированность действия. Например, как показали K. Strojek и соавт., на фоне терапии препаратом Сиалис в дозе 20 мг через 12 недель улучшение эрекции отмечено у 75% мужчин, страдающих СД, при этом у 53% всех сексуальных попыток были успешными.

Продолжительность действия является принципиальным отличием Сиалиса от других ингибиторов ФДЭ-5. При использовании препаратов непродолжительного действия, которые необходимо использовать незадолго до полового акта, возникает зависимость интимной близости от времени действия лекарственного средства, что может приводить к психологическому дискомфорту. Данные клинического исследования по выявлению предпочтений пациентов, в ходе которого 58% мужчин сообщили о том, что у них был половой акт более чем, через 4 часа после приема Сиалиса, позволяют сделать вывод что, мужчины используют преимущества 36-часового действия препарата.

Как показано в таблице 4, единственный препарат, позволяющий иметь более одного полового акта при приеме всего одной таблетки это Сиалис. В литературе появилось художественное название данной таблетки – «таблетка выходного дня». В нашем исследовании не было пациентов, отказавшихся от применения препарата или пожелавших сменить препарат.

Необходимо помнить, что рекомендовать прием любых препаратов данной группы в регулярном режиме возможно только после проведения теста-чувствительности, исключающего органический генез эректильной дисфункции. 

Список литературы:

- Sachs B.D. Rats have «psychogenic» erections: a review of stimulus and neural control // J. Impotence research. – 1996. – vol. 8, № 3. – P.136.
- Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzi KM, et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. // N Eng J Med 1989. – vol. 320. – P.1025-30.
- Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. // Physiol. Rev. – 1995. – vol. 75. – P.191-236.
- Mumtaz F, Sullivan M., Naseem K. et al. Carbon monoxide-induced rabbit cavernosal and urethral smooth muscle relaxation: potential clinical relevance // Rev. 14th Cong. Of the European Association of Urology.- Stockholm (Swedish). – 1999. - P. 132.
- Burnett A.L.. Role of nitric oxide in the physiology of erection. // Biol. Reprod. – 1995. vol.52. –P.485-89.
- Iribarren I.M, Saenz de Tejada I. Vascular physiology of penile erection. In: Carson C.C., Kirby R.S., Goldstein I. eds. Textbook of erectile dysfunction. Oxford: Isis Medical Media. – 1999. – P.51-57.
- Giuliano F, Rampin O. Central control of erection and its pharmacological modification. Curr. Opin. Urol. – 2000. – vol.10. –P.629-33.
- NIH consensus conference: impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA.- 1993.- vol.270. –P.83.
- Dunsmuir W.D., Holmes S.A. The etiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. // Diabet. Med.- 1996. –vol. 13. – P.700.
- Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H. et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction // N. Engl. J. Med. – 1998. – vol. 334. – P.1397-1404.
- Montorsi F, Salonia A, Montorsi P., et al. May erectile dysfunction predict ischemic heart disease. // J.Urol. (Baltimore). – 2002. –vol. 167 (suppl.). – P.148 (A591).
- Strojek K., Denne J., Fonseca V., Fredlund P., Price D. Tadalafil improves erectile function in men with erectile dysfunction and diabetes mellitus. Int J Impot Res, 2003, 15(Suppl.6):S26.
- Shabsigh R, Burnett AL, Eardley I, et al. Time from dosing to sexual intercourse attempts in men taking tadalafil in clinical trials. Br J Urol Int 2005; 96:857-63.

Novartis получила разрешение на продажи противодиабетического препарата Galvus в Европе

Швейцарская фармацевтическая компания Novartis сообщила, что Еврокомиссия разрешила продажи препарата Galvus, предназначенного для лечения сахарного диабета 2 типа. Применение этого средства разрешено в комбинации с другими противодиабетическими препаратами. Galvus относится к новой группе средств для лечения сахарного диабета, механизм действия которых связан с ингибированием фермента дипептидил пептидазы IV типа. Подобный механизм действия позволяет повысить в организме человека выработку собственного инсулина. Первым лекарством из этой группы, появившимся на рынке, стал препарат Januvia, разработанный компанией Merck и выпущенный в 2006 году.

Несмотря на положительное заключение европейских регулирующих органов, выдача разрешения на продажи Galvus в США откладывалась уже два раза в связи с сомнениями FDA в безопасности этого препарата. Последний раз эксперты FDA затребовали дополнительные испытания Galvus для подтверждения его безопасности у больных с нарушенной функцией почек. Аналитики прогнозируют, что ежегодный объем продаж препарата Galvus превысит \$1 млрд, и это поможет компании Novartis компенсировать падение продаж своих ключевых лекарственных препаратов, среди которых противогрибковое средство Lamisil.

Источник: K2Kapital

Препарат Preos для лечения гипопаратиреоидизма получил сиротский статус в США

Инъекционному препарату Preos (parathyroid hormone) американской компании NPS Pharmaceuticals управлением по контролю за продовольствием и медикаментами США (FDA) был присвоен сиротский статус. Preos является единственным препаратом, одобренным FDA, который будет при-

меняться для лечения гипопаратиреоидизма.

Preos – рекомбинантный человеческий паратгормон (ПТГ). В многоцентровой рандомизированной двойной слепой плацебо-контролируемой III фазе клинического испытания оценивалась способность ПТГ снижать риск переломов позвонков у женщин в постклимактерическом периоде. Препарат продемонстрировал статистически значимое снижение риска возникновения новых переломов как у женщин, которые ранее имели переломы на фоне остеопороза, так и у тех, у кого переломов в анамнезе не было. В Европе препарат был разрешен к применению под торговым наименованием Preotact, маркетинг которого осуществляется компанией Nycomed.

Источник: bionika.ru

Разрешен быстродействующий инсулин для лечения пациентов в пожилом возрасте

Компания Novo Nordisk получила разрешение Европейской комиссии ЕС на применение быстродействующего инсулина NovoRapid® для лечения диабета типа 1 и 2 у пациентов пожилого возраста со сниженной функцией печени и почек. NovoRapid® применяется с 1999 года и теперь является единственным быстродействующим современным инсулином, разрешенным для лечения пожилых пациентов.

Источник: bionika.ru

Одобрено противодиабетический препарат SymlinPen(TM) в шприц-ручке для введения во время еды

Американская компания Amylin Pharmaceuticals получила разрешение Управления по контролю за продовольствием и медикаментами США (FDA) на применение и маркетинг препарата SymlinPen (TM) (pramlintide acetate) в шприц-ручках в дозировках 60 мкг (возможность однократного

введения 15, 30, 45 и 60 мкг) и 120 мкг (возможность однократного введения 60 и 120 мкг). Препарат предназначен для гликемического контроля во время еды.

SymlinPen (TM) в шприц-ручках поступит в продажу в декабре 2007 года.

Источник: pharmvestnik.ru

Новые разработки противодиабетических препаратов компании Bristol-Myers Squibb Co.

Американская компания Bristol-Myers Squibb Co. разрабатывает три новых препарата для лечения диабета, ожидаемая годовая реализация каждого из них оценивается в 1 млрд долл. США. Разработка двух новых препаратов, которые могут изменить взгляд на современное лечение диабета, осуществляется Bristol-Myers Squibb Co. совместно с американской Pfizer Inc и британской AstraZeneca Plc. Третий кандидат в новые препараты, который относится к той же группе препаратов, что и препарат Januvia американской компании Merck & Co, сейчас находится на последней стадии разработки. Первый из новых препаратов мог бы поступить в продажу уже через 2 года.

Разрабатывая новые препараты для лечения диабета, компания пытается предупредить вероятные финансовые потери после окончания срока действия патента на Glucophage. Это также помогло бы возместить потери, которые компания понесла в ходе неудачной разработки ЛС Pargluva. В 2011 году также истекает срок действия патента на самый продаваемый препарат Планируется, что компания AstraZeneca выплатит Bristol-Myers 1,35 млрд долл. США на разработку двух препаратов для лечения диабета, один из которых блокирует всасывание глюкозы в почках. Bristol-Myers в свою очередь выплатит Pfizer 50 млн долл. США для проведения исследования противодиабетического составного ЛС, которое является ингибитором диацилглицерол о – ацетилтрансферазы 1 и предотвращает образование и депонирование жира. Сейчас препарат проходит доклиническое исследование.

Источник: remedium.ru

А.М. МКРТУМЯН,
МГМСУ

Баета – патофизиологический подход в лечении сахарного диабета типа 2

Регуляция гомеостаза глюкозы в организме осуществляется сложной мультигормональной системой, включающей гормоны поджелудочной железы и гормоны инкретины, вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи.

Доказано, что после приема глюкозы внутрь наблюдается более выраженное увеличение секреции инсулина по сравнению с тем, которое наблюдается

после внутривенной инфузии глюкозы, сопровождающейся идентичным повышением уровня гликемии. Этот эффект, названный «эффектом инкретина», свидетельствует о большой значимости сигналов ЖКТ в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы (рисунок 1).

Инкретины относятся к семейству гормонов, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено именно эффектом инкретинов,

который значительно снижен у больных СД типа 2 и НТГ.

Двумя самыми важными гормонами-инкретинами являются:

- глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид (GIP), прежде известный как желудочный ингибиторный полипептид;
- глюкагон подобный пептид (GLP-1).

ГЛЮКОЗОЗАВИСИМЫЙ ИНСУЛИНОТРОПНЫЙ ГОРМОН (ГИП)

ГИП – принадлежит к семье пептидов глюкагон-секретин. ГИП секретируется клетками К, с самой высокой плотностью в двенадцатиперстной кишке, однако они обнаружены в слизистой всего тонкого кишечника. Секреция полипептида стимулируется поглощаемыми углеводами и жирами. Обычно наблюдается 10-20-кратное повышение его плазменной концентрации в ответ на прием пищи.

ГЛЮКАГОН ПОДОБНЫЙ ПЕПТИД (ГПП-1)

У здоровых людей ГПП-1 является одним из самых сильных стимуляторов секреции инсулина. ГПП-1 принадлежит к суперсемейству пептидных гормонов «глюкагон-секретин», которых объединяет схожесть аминокислотной последовательности с молекулой глюкагона, составляющая от 21% до 48%. Несмотря на то, что эти пептиды происходят из одного предшественника – проглюкагона, они существенно различаются по их влиянию на основ-

«Эффект инкретина»

- 60% секреции инсулина после нагрузки глюкозой связаны с эффектом инкретин
- «Эффект инкретина» обусловлен гормонами, вырабатываемыми в кишечнике

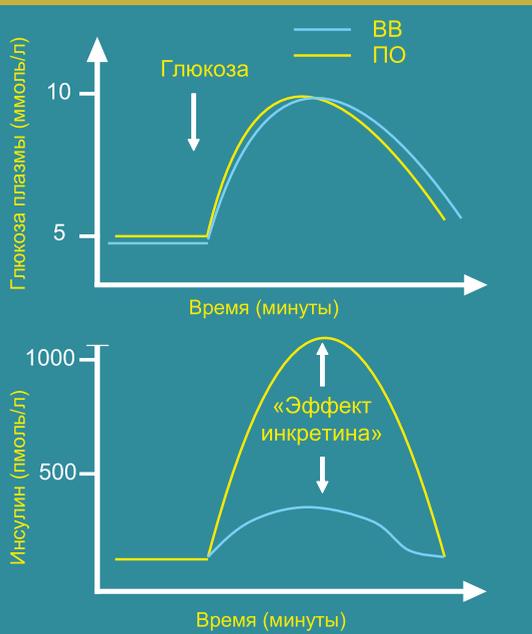


Рисунок 1. Схематическая иллюстрация эффекта инкретина. Пероральная нагрузка глюкозой вызывает гораздо более значительный инсулиновый ответ, чем внутривенное введение глюкозы, вызывающее идентичный профиль глюкозы в плазме крови, поскольку пероральная нагрузка запускает высвобождение инкретинов в разных отделах пищеварительного тракта. Адаптировано из McIntyre, 1964.

ные метаболические процессы. В L-клетках, которые в основном располагаются в дистальной части ЖКТ – подвздошной и толстой кишке, проглюкагон расщепляется не с образованием глюкагона, как в β-клетках, а с отщеплением от C-конца двух глюкагоноподобных пептидов. Эти пептиды, ГПП-1 и ГПП-2 характеризуются практически 50% гомологией по аминокислотной последовательности с глюкагоном.

ГПП-1 имеет короткий период полужизни, который составляет всего 60-90 секунд. Его быстрая инактивация, с образованием неактивных метаболитов происходит под влиянием дипептидил пептидазы IV (ДПП-IV).

Секреция ГПП-1 дистальными отделами ЖКТ контролируется нервными и эндокринными сигналами, которые инициируются как поступлением пищи в проксимальные отделы ЖКТ, так и прямым воздействием пищевых нутриентов на L-клетки. С этим связан двухфазный механизм секреции ГПП-1. Первая фаза секреции (15-30 мин.) – это фаза раннего выделения ГПП-1 под совместным влиянием гормональных и нервных факторов, вторая поздняя фаза секреции (30-60 мин.) – это фаза, которую инициирует прямой контакт пищевых нутриентов с L-клетками.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГПП-1

Физиологические эффекты ГПП-1 реализуются после его взаимодействия со специфическими рецепторами, которые экспрессируются во многих органах и тканях, включая поджелудочную железу, желудок, тонкий кишечник, мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце. Основным органом-мишенью для ГПП-1 являются островки Лангерганса. Инсулинотропная активность ГПП-1, которая четко зависит от уровня гликемии, реализуется путем взаимодействия ГПП-1 со специфическими рецепторами, расположенными на мембране β-клетки. Необходимо отметить, что ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, кодирую-

щий транспортер глюкозы GLUT 2, которые ответственны за внутриклеточный механизм секреции инсулина.

Инфузия ГПП-1 вызывает снижение концентрации глюкозы крови до уровня гликемии натощак. Как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается.

Таким образом, клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать выраженную гипогликемию. Действие ГПП-1 способствует адекватному секреторному ответу β-клеток в ответ на глюкозу. Это важное свойство ГПП-1 может улучшить способность β-клеток к восприятию глюкозы и их секреторный ответ на глюкозу у пациентов с НТГ. Существует обратная зависимость между пищевой секрецией ГПП-1 и ростом инсулинорезистентности.

Другим важным физиологическим эффектом ГПП-1 является его влияние на секрецию глюкагона. ГПП-1 глюкозозависимым механизмом подавляет секрецию глюкагона панкреатическими α-клетками.

Таким образом, ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы в основном, модулируя секрецию, как инсулина, так и глюкагона, то есть, он необходим, как для нормальной толерантности к глюкозе, так и для адекватной постпрандиальной секреции инсулина.

Последние исследования выявили следующие эффекты ГПП-1:

- потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина;
- усиливает биосинтез инсулина;
- повышает экспрессию гена инсулина;
- повышает экспрессию генов, важных для функции β-клеток глюкокиназы, Глут 2 и др);
- оказывает митотическое действие на β-клетки и способствует дифференцировке клеток-предшественников протоков;

– подавляет апоптоз β-клеток;

– подавляет секрецию глюкагона.

Хорошо известно, что в регуляции работы желудка принимает участие дистальная часть тонкого кишечника. ГПП-1 контролирует

Инкретины относятся к семейству гормонов, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено именно эффектом инкретинов, который значительно снижен у больных СД типа 2 и НТГ.

скорость опорожнения желудка, связываясь с рецепторами в мозге и стимулируя парасимпатические нервы. Это замедляет опорожнение желудка, снижает желудочную (стимулированную пентагастрином и пищевыми стимулами) и панкреатическую секрецию. Замедление опорожнения желудка ГПП-1, является перспективным в плане такого аспекта терапии СД типа 2, как снижение экскурсии глюкозы в постпрандиальном периоде.

По-видимому, наиболее неожиданным действием ГПП-1 является подавление им поглощения пищи и воды. Согласно последним данным, ГПП-1 является сильным анорексигенным гормоном, схожим по действию с лептином, и антагонистом таких орексигенных гормонов, как нейропептид Y и кортиколиберин. ГПП-1 участвует в процессах регуляции пищевого поведения, действуя через центральные механизмы, и способствует развитию чувства насыщения.

Крайне важны в клиническом плане β-цитотрофические эффекты ГПП-1, которые были выявлены у животных. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на животных моделях показан цитопротективный эффект ГПП-1, включающий увеличение массы β-клеток, стимуляцию неогенеза островков, усиление диффе-



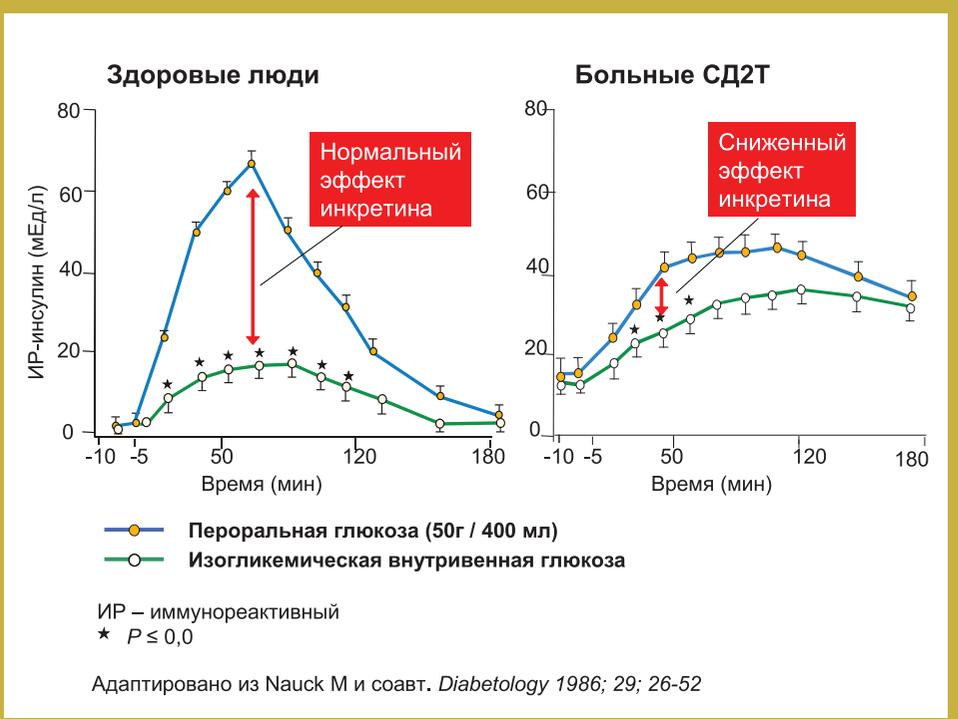


Рисунок 2. Снижение эффекта инкретина у пациентов СД типа 2

ренцировки новых β-клеток из клеток-предшественниц эпителия панкреатического протока. Кроме того, ГПП-1 способствует трансформации неинсулинпродуцирующих клеток в инсулинсекреторные клетки. Нормальное количество β-клеток поддерживается равновесием процессов пролиферации и апоптоза. Недавно было показано, что один из механизмов увеличения массы β-клеток обусловлен именно антиапоптозным действием ГПП-1.

При СД типа 2 нарушенный «эффект инкретина» является одним из патофизиологических механизмов, приводящих к неадекват-

ной секреции инсулина. При проведении тестов с пероральной и внутривенной нагрузкой глюкозы, у пациентов СД типа 2 «эффект инкретина» практически полностью отсутствовал или был значительно снижен. Поэтому вероятно, что недостаточная функция инкретина играет существенную роль в патогенезе заболевания.

Механизмы, лежащие в основе снижения инкретинового эффекта при диабете типа 2 различны. Теоретически, инкретиновый дефект может произойти из-за нарушения секреции или ускоренного метаболизма гормонов или снижения чувствительности к ним.

Исследования обнаружили у пациентов с СД типа 2, в ответ на прием пищи, очень существенное нарушение секреции ГПП-1.

Введение экзогенного ГПП-1 восстанавливает нормальный инсулиновый ответ на глюкозу у пациентов СД типа 2. Крайне важно заметить, что физиологические эффекты ГПП-1 включают воздействие на практически все хорошо известные патофизиологические нарушения при СД типа 2, а именно: на дисфункцию β-клеток, сниженный «эффект инкретина»; гиперсекрецию глюкагона, ускоренное опорожнение желудка; повышенный аппетит и избыточную массу тела; прогрессивное снижение β-клеточной массы.

ИНКРЕТИНЫ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Имеющиеся данные, свидетельствующие о дефиците инкретинотропов при СД типа 2, являются основанием для того, чтобы считать усиливающие инкреторный эффект препараты новым терапевтическим принципом в лечении диабета. В недавно проведенном исследовании было продемонстрировано, что введение ГПП-1 пациентам СД типа 2 может полностью нормализовать у них чувствительность β-клеток к глюкозе, а также частично восстанавливать утраченную первую фазу секреции инсулина и полностью восстанавливать вторую фазу секреции инсулина в условиях гипергликемического «клэмп» теста.

В настоящее время новые терапевтические подходы в лечении СД типа 2 связывают с модуляцией активности и уровня ГПП-1 посредством назначения аналогов и миметиков ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, СЖС-1131). **Эксенатид (Баета)** – миметик ГПП-1, синтетическая форма гормона рептилий экзентид-4 (рисунок 3), является наиболее изученным препаратом из этой группы (5, 6). Экзентид-4 – пептид, выделенный из слюнных желез ящерицы *Gila monster* (*Heloderma suspectum*), имеющий

Введение экзогенного ГПП-1 восстанавливает нормальный инсулиновый ответ на глюкозу у пациентов СД типа 2. Крайне важно заметить, что физиологические эффекты ГПП-1 включают воздействие на практически все хорошо известные патофизиологические нарушения при СД типа 2, а именно: на дисфункцию β-клеток, сниженный «эффект инкретина»; гиперсекрецию глюкагона, ускоренное опорожнение желудка; повышенный аппетит и избыточную массу тела; прогрессивное снижение β-клеточной массы.





БАЕТА® возвращает бета-клетки к работе по саморегуляции гликемического контроля

БАЕТА® начинает работать с 1^{го} дня начала терапии, при этом обеспечивая долгосрочные преимущества для пациентов с СД типа 2, не достигавших ранее гликемического контроля^{1,2,3}

Эффективное снижение и стабилизация* HbA_{1c}

-1.1%

-4.7 кг

Прогрессирующее снижение веса

* В клинических исследованиях препарата БАЕТА® показано, что эффективное снижение HbA_{1c}, достигаемое на первых этапах терапии, сохраняется на протяжении всего периода последующего использования препарата.⁴

Все пациенты (n=283) получали препарат БАЕТА® в течение 104 недель интенсифицированной терапии, включавшей 70 недель использования препарата БАЕТА® в дозировке 10 мкг в комбинации с метформином и/или производными сульфонилмочевины.⁴ Приведены средние значения показателей.

Двухразовое подкожное введение препарата БАЕТА® перед утренним и вечерним приемами пищи с помощью шприц-ручки БАЕТА® обеспечивает физиологичное восстановление саморегуляции уровня глюкозы крови у пациентов с СД типа 2 без необходимости дополнительного гликемического контроля.⁵

БАЕТА® используется в качестве дополнительной терапии, направленной на улучшение гликемического контроля у пациентов с СД типа 2, которые принимают метформин и/или производные сульфонилмочевины, но не достигают целевых показателей глюкозы крови.

Подробная информация о безопасном использовании препарата БАЕТА® представлена в инструкции по медицинскому применению.

Литература: 1. DeFronzo R, Ratner R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28(5): 1092–100. 2. Buse J, Henry R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(11): 2628–35. 3. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28(5):1083–91. 4. Buse J et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. Clinical Therapeutics. Volume 29, Number 1, 2007. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата БАЕТА® (BYETTA) Регистрационный номер №ЛС-002221 от 10.11.2006.

END-AD-257-170507

БАЕТА® является зарегистрированной торговой маркой Амелин Фармасьютикалс Инк.



Эли Лилли Восток С.А.
123317 Москва, Краснопресненская наб., 18
тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05

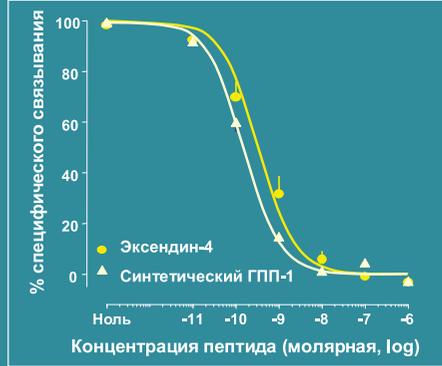


Аминокислотная последовательность

эксендин-4
ГПП-1
человека



Способность к связыванию с рецептором к ГПП-1*



* Адаптировано по Fehmann H.C., et al. *Peptides*. 1994; 15: 453-456; Chen Y.E., Drucker D.J. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 4108-4115; Nielsen L.L., et al. *Regul. Pept.* 2004; 117: 77-88. Воспроизведено из «Regulatory Peptides», 117, Nielsen L.L., et al, Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes, 77-88, 2004, с разрешения Elsevier.

Рисунок 3. Эксенатид и ГПП-1 имеют сходную степень способности к связыванию с рецепторами ГПП-1 in vitro

эффекты Баеты независимы от продолжительности и тяжести сахарного диабета (3, 6). Подкожное введение Баеты сопровождается достижением метаболического контроля и увеличением чувствительности к инсулину (рисунок 4), уменьшением аппетита, снижением массы тела, снижением уровня глюкагона и СЖК (2, 4, 5).

В недавно проведенном исследовании у пациентов с СД типа 2, в группе больных, получавших п/к 10 мкг Баеты было получено снижение уровня HbA1c на 0,9% и на 0,6% – у получавших 5 мкг Баеты. Уровень HbA1c менее 7% был достигнут у 34,2% больных, получавших 10 мкг Баеты, и у 26,7% больных, получавших 5 мкг Баеты. Кроме того, в группе больных, получавших 10 мкг Баеты, на 30 неделе терапии отмечено достоверное снижение веса на 1,9 кг (рисунок 5).

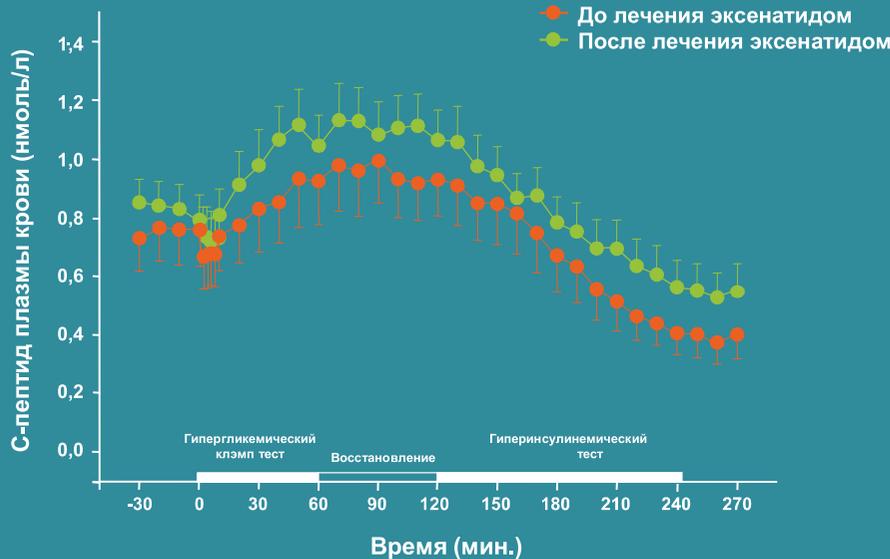
В 26-недельном исследовании проводилась сравнительная оценка клинической эффективности Баеты и инсулина гларгина (10). В исследовании приняли участие 551 пациент СД типа 2 и неэффективным контролем гликемии.

Через 26 недель у всех больных наблюдалось улучшение контроля гликемии, одинаковое снижение показателей HbA1c как в группе Баеты, так и инсулина гларгин (рисунок 6).

Вместе с тем, дополнительным, положительным эффектом лечения Баетой являлось снижение массы тела больных, в то время как, на фоне лечения инсулином гларгин больные прибавили в весе (рисунок 7).

Гипогликемия натошак достоверно реже возникала у больных, получавших терапию Баетой.

Неадекватно повышенный уровень глюкагона как натошак, так и постпрандиально, характерен для пациентов СД типа 2 (1, 8, 10). В исследованиях Kolterman, было продемонстрировано снижение уровня глюкагона на фоне терапии эксенатидом, что является значительным преимуществом Баеты по сравнению с другими сахароснижающими препара-



Среднее (СОС); N = 9; P < 0,002. Egan J.M., et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284: E1072-E1079. Воспроизведено с разрешения American Physiological Society.

Рисунок 4. Баета улучшает чувствительность бета-клеток больных СД типа 2

53% гомологию с человеческим ГПП-1. В отличие от ГПП-1 препарат устойчив к ДПП-IV из-за особенностей аминокислотной

последовательности (глицин в 2-ой позиции) (10, 11, 12).

В различных клинических исследованиях было показано, что

тами (9). Основным нежелательным явлением является тошнота легкой или умеренной степени, проходящая через одну, две недели и не вызывающая существенного дискомфорта.

Таким образом, Баета (Эксенатид) открывает новую эру в лечении сахарного диабета типа 2, которую можно смело назвать патофизиологически обоснованной. Легкость в применении препарата, эффективность в отношении снижения как натощаковой, так и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина и прогрессирующее снижение веса выгодно отличают Баету от существующих антидиабетических препаратов.  

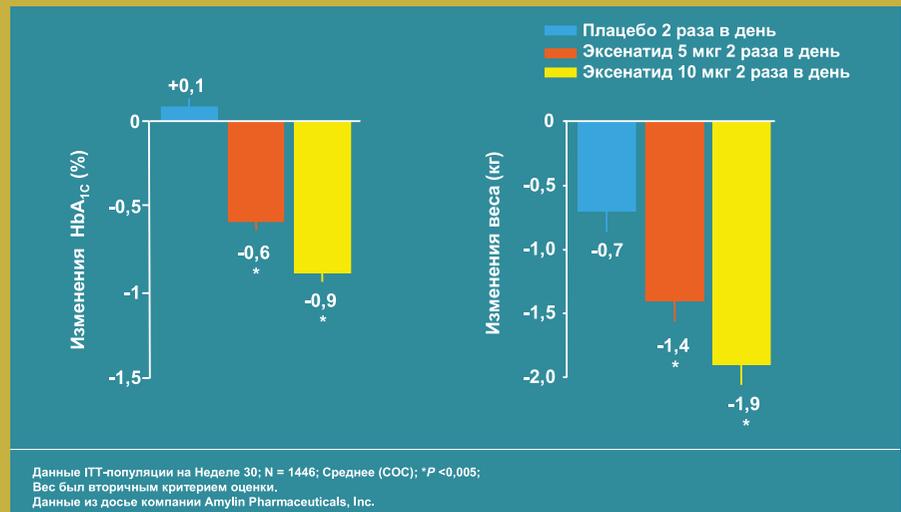


Рисунок 5. Снижение веса при лечении Баетой

Список литературы:

1. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B et al. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. // *Diabetes Spectrum*. 2004; 17:183-190.
2. D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286:E882-E90.
3. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. // *Diabetes Care*. 2003; 26:2929-40.
4. Drucker DJ. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. // *Gastroenterology* 2002; 122:531-44.
5. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration exentid-4 in type 2 diabetes. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284:E 1072-E 1079.
6. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. // Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2005;143(8):559-69.
7. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. // *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2180-9.
8. Holst JJ. Treatment of type 2 diabetes mellitus based on glucagons-like peptide-1. // *Expert Opin Investig Drugs*. 1999; 8(9):1409-15.
9. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS et al. Syntetic exentid-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plazma glucose in subjects with type 2 diabetes. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3082-9.
10. Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes. // *Horm Metab Res*. 2004;36:852-8.
11. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. // *Regul Pept*. 2005;128:135-48.
12. Takei I, Kasatani T. Future therapy of diabetes mellitus. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004; 58:578-81.

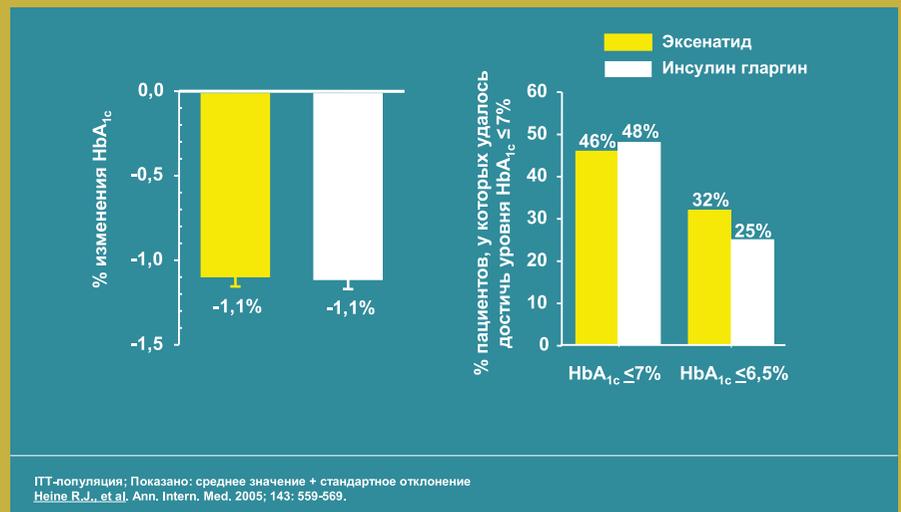


Рисунок 6. Одинаковое снижение HbA1c в группе баеты и инсулина гларгин

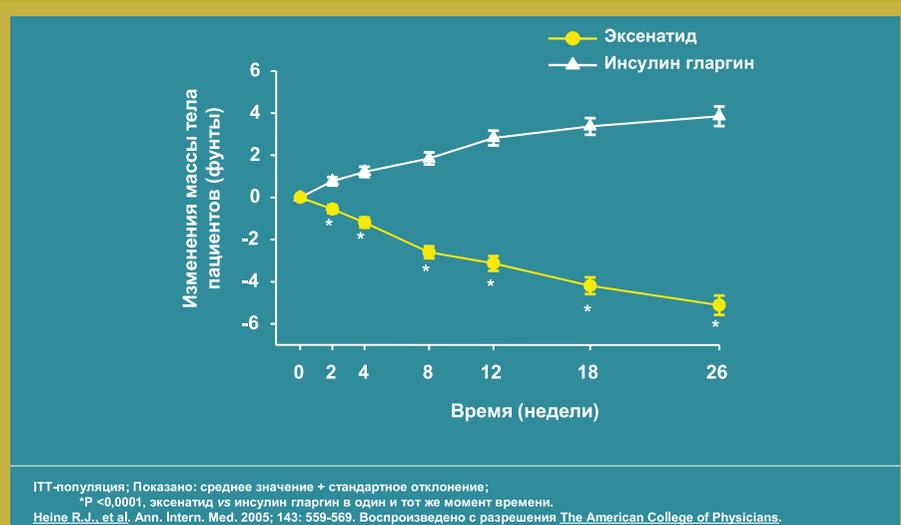


Рисунок 7. Прогрессирующее снижение веса при лечении баетой

С.В. ПОДАЧИНА,
Е.С. ГУМЕНЮК,
МГМСУ

Эффективность лечения нейропатических поражений нижних конечностей препаратами липоевой кислоты у больных сахарным диабетом

Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета. По данным некоторых авторов, периферическая форма нейропатии встречается у 95-100% больных. Такие крупные исследования, как UKPDS(1998) и DCCT(1993) доказали зависимость развития осложнений сахарного диабета от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена.

Для пациентов СД типа 1 причиной развития диабетической нейропатии является длительность заболевания и уровень гликемии. Для больных СД типа 2 помимо перечисленных факторов значимо также гиперлипидемия и системная артериальная гипертензия. Именно осложнения являются причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Лечение осложнений сахарного диабета представляет большую медико-социальную проблему. В настоящее время клиническая медицина располагает целым арсеналом лекарственных средств для коррекции гипергликемии – главного виновника осложнений сахарного диабета. Для поддержания удовлетворительного течения сахарного диабета и достижения нормогликемии необходимы совместные усилия врача и больного. Изменить образ жизни, пересмотреть рацион питания, отношение к физическим нагрузкам, проводить ежедневный контроль уровня гликемии с самостоятельной коррекцией терапии часто –

непосильная задача для больного. Избежать развития осложнений не удается. Фармакологическая наука постоянно ведет поиск лекарственных препаратов, препятствующих влиянию гипергликемии на ткани (эндотелий, нервная ткань). Использование этих препаратов в практической деятельности врача иногда является единственной возможностью избежать (или отсрочить) развитие тяжелых состояний.

Окислительный стресс – это один из наиболее важных факторов развития поздних осложнений сахарного диабета. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются: гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта. Избыточная продукция кислородосодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. Мишенью для свободных радикалов является и молекула NO, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пироксинитрит). Усиливает деградацию NO повышенное образование супероксидного аниона – продукта окислительного стресса. При активизации полиолового шунта, у больных диабетом, резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента ответственного за синтез NO из L – аргинина. У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом.

При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому превалируют прооксидантные факторы. Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. В экспериментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока.

Первую клиническую классификацию диабетической нейропатии предложил В.М. Прихожан (1981), описав центральную и периферическую (ПДН) ее формы, острые и хронические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы. В 1998 г. в Сан-Антонио была принята классификация, подразделяющая ДН на доклиническую и клиническую стадии. Эта классификация ориентирует врачей на возможность профилактических лечебных мероприятий. Клинические проявления диабетической полинейропатии (ДП) возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД типа 1. У пациентов, страдающих СД типа 2, проявления ДН выявляются одновременно с диагностированием заболевания. Явная форма ПДН проявляется у 50-70% больных. Электромиографическое исследование позволяет выявлять ПДН у 100% больных СД. Больные жалуются на онемение, боли в ногах, мышечную слабость, зябкость конечностей, парестезии. Симме-

трично нарушается температурная, тактильная и болевая чувствительность, развивается гипо- и арефлексия. Проявлением периферических вегетативных поражений является формирование трофических нарушений вплоть до язвенных дефектов тканей, нарушения потоотделения, изменения цвета кожных покровов и др. Нейропатическая боль – одно из самых сильных страданий больных СД, которое трудно поддается лечению.

Основным условием лечения и профилактики осложнений сахарного диабета является стойкая компенсация углеводного обмена. Но собственная врачебная практика показывает, что даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями диабетических осложнений являются именно симптомы периферической нейропатии.

В последние годы препараты альфа-липоевой кислоты занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений сахарного диабета. Альфа-липоевая кислота является коферментом пируватдегидрогеназного комплекса и участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и кетокислот в митохондриальном аппарате всех клеточных структур организма. R-изомер липоевой кислоты повышает периферический захват глюкозы и тем самым уменьшает инсулинорезистентность (D.E. Estrada et al., 1996). Назначение больным СД препаратов альфа-липоевой кислоты усиливает метаболизм глюкозы в мышцах и печени, повышает образование АТФ. SH-группы восстановленной формы альфа-липоевой кислоты предохраняют ферментные структуры клеток от окисления, усиливая собственную антиоксидантную защиту клеток. Отмечено воздействие липоевой кислоты на перекисное окисление липидов. Нейротропный эффект альфа-липоевой кислоты заключается в нормализации процессов гликолиза в нервном волокне, функции Na^+/K^+ – АТФазы и повышении антиоксидантной защиты как непосредственно, так и

через ферментные и витаминные механизмы. Повышается активность эндотелиальной NO-синтазы и синтез оксида азота, улучшается эндоневральный кровоток. Назначение альфа-липоевой кислоты повышает чувствительность сенсорных нейронов к фактору роста нервов (Kunt et al., 2000), тем самым восстанавливая структуру нерва и улучшая аксональный транспорт. Отмечено уменьшение активности Nf-kB-фактора, усиливающего в условиях окислительного стресса выработку вазоконстрикторов.

Было проведено несколько крупных исследований, посвященных эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты. Исследование ALADIN (Ziegler et al., 1995) позволило определить дозу альфа-липоевой кислоты с хорошим терапевтическим результатом. Наиболее эффективной оказалась инфузионная терапия в дозе 600 мг, при которой было отмечено улучшение периферической чувствительности (тепловой, температурной, тактильной, вибрационной). Исследование проводилось в течение трех недель и показало эффективность кратковременной терапии альфа-липоевой кислотой у больных с диабетической нейропатией.

В исследовании ALADIN II, которое проводилось в течение двух лет, оценивалось действие альфа-липоевой кислоты на течение диабетической периферической нейропатии. Препарат назначался орально по 600 и 1200 мг. Длительное назначение показало положительное влияние на течение диабетической периферической полинейропатии и безопасность при длительном назначении альфа-липоевой кислоты.

ALADIN III (1999) – рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование эффективности курсового применения альфа-липоевой кислоты в терапии периферической ДПН с участием 508 пациентов, которые были рандомизированы в 3 группы, сходные по клиническим характеристикам. В ходе исследования ALADIN III (1999) оценку эффектив-

ности терапии проводили с использованием показателей TSS. TSS используется для оценки степени выраженности ДПН в баллах по интенсивности наиболее часто встречающихся жалоб (боль, парестезии, онемение, жжение). Показатель TSS может колебаться от 0 (отсутствие симптомов) до 14. В ходе исследования ALADIN III (1999) не было отме-

В последние годы препараты альфа-липоевой кислоты занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений сахарного диабета. Альфа-липоевая кислота является коферментом пируватдегидрогеназного комплекса и участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и кетокислот в митохондриальном аппарате всех клеточных структур организма.

чено статистически достоверного изменения показателей TSS между группами больных, получающих альфа-липоевую кислоту и плацебо как после 3-недельного курса внутривенной терапии, так и через 6 месяцев последующего лечения таблетированной формой в дозе 1800 мг/сутки. Статистически достоверные результаты улучшения течения ДПН были показаны при оценке объективных показателей.

В 2001 году в США и России проводилось исследование SYDNEY. Это моноцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором были обследованы 120 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа, из которых 60 человек получали плацебо, 60 – α-липоевую кислоту (Тиоктацид). Проведено изучение влияния Тиоктацида на клинические проявления диабетической периферической полинейропатии, электромиографию, автономную дисфункцию у 60 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Показана высокая эффективность Тиоктацида в отношении большинства изученных показателей состояния периферических нервов, на основании чего сделан вывод о том, что Тиоктацид может быть с

успехом использован для лечения диабетической невропатии.

Сегодня благодаря новой таблетированной форме препарата альфа-липоевой кислоты – Тиоктациду БВ (быстро и полностью высвобождения), Плива Хрватска д.о.о., появилась возможность оказывать эффективную терапевтическую помощь больным сахарным диабетом с ДПН и в амбулаторных условиях. Изменение структуры и компонентов таблетированной формы позволило улучшить фармакокинетические свойства препарата. Тиоктацид БВ быстро и полностью всасывается из ЖКТ, и через 20-30 минут после приема достигается максимальная концентрация в крови, при этом, что очень важно – в нервном волокне (Packerl et al., 1999). Это отличает его от других препаратов альфа-липоевой кислоты. До настоящего времени чтобы оказать эффективную помощь больному с ДПН, была необходима госпитализация или посещение дневного стационара для 10-15 в/в введений препарата липоевой кислоты, и только после этого рекомендовалось продолжить терапию таблетированными формами. Тиоктацид БВ в дозе 1800 мг в сутки сопоставим с в/в введением 600 мг альфа-липоевой кислоты (Peter ft al., 1999). Недавние исследования, проводимые в мире по оценке влияния Тиоктацида БВ на течение ДПН, убедительно доказывают это.

Исследование ORPIL (Ziegler et al., 1999) – кратковременное, трехнедельное исследование с участием больных сахарным диабетом 2 типа с клиническими проявлениями диабетической полинейропатии. Больные получали Тиоктацид БВ перорально в дозе 1800 мг в сутки. В результате терапии было достиг-

нуто достоверное улучшение субъективных симптомов (боль, онемение, парестезии, жжение и др.) и объективных показателей.

Клиническая эффективность суточной дозы 1800 мг альфа-липоевой кислоты при пероральном приеме (ORPIL) аналогична эффекту внутривенного введения 600 мг (ALADIN I). Таким образом, можно сделать однозначный вывод о том, что концентрация препарата в плазме при обеих формах введения сопоставима.

Исследование SYDNEY II – многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование для оценки влияния различных доз Тиоктацида БВ (600, 1200, 1800 мг) на клинические проявления ДПН. Оценка проводилась по шкале TSS. В результате проведенного исследования получены статистически достоверные положительные результаты во всех исследуемых группах. Разница заключается в сроках наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, при назначении более высоких доз улучшение самочувствия наступало в более короткие сроки.

Исследование, проводимое в эндокринологическом диспансере города Москвы, оценивало влияние различных режимов перорального приема Тиоктацида БВ в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии. Сравнивались результаты лечения Тиоктацидом БВ в дозе 1800 мг (по 600 мг 3 раза в сутки) в течение одного месяца и результаты, полученные в ходе лечения препаратом в дозе 600 мг в сутки в течение трех месяцев. Результаты оценивали с учетом жалоб больного, исследования ви-

брационной, тактильной и болевой чувствительности. В результате исследования отмечалось улучшение самочувствия больных, уменьшение боли. Пероральный прием Тиоктацида БВ в разных режимах дозирования положительно влиял на течение ДПН, но меньшие дозы требовали более длительной терапии. Исследователи делают вывод о необходимости при выборе дозы индивидуального подхода к больным с ДПН. Доза препарата определяется степенью выраженности клинических симптомов.

В другом недавно проведенном исследовании в ЭНЦ под руководством проф. В.А. Петерковой исследовали эффективность и безопасность Тиоктацида БВ в дозе 1800 мг в сутки при лечении больных СД 1 типа с ДПН в возрасте от 15 до 19 лет. Исследование проводилось в течение трех недель. Для оценки результатов использовали шкалу TSS и шкалу неврологических нарушений (NDS по Янгу) с оценкой вибрационной, тактильной, температурной чувствительности и активности сухожильных рефлексов. Проводилось также электромиографическое исследование для оценки функционального состояния периферических нервов. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение Тиоктацида БВ в дозе 1800 мг в сутки у подростков с СД 1 типа в течение трех недель позволило уменьшить клинические проявления полинейропатии, улучшить показатели температурной, тактильной и вибрационной чувствительности. Достоверно улучшились электромиографические показатели. Исследование показало хорошую переносимость высокой дозы препарата и отсутствие побочных эффектов при лечении ДПН у подростков.

В России широко используют препараты липоевой кислоты различных торговых марок для лечения осложнений сахарного диабета. Это препараты для парентерального и орального введения, назначаемые по различным схемам лечения. 

Основным условием лечения и профилактики осложнений сахарного диабета является стойкая компенсация углеводного обмена. Но собственная врачебная практика показывает, что даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями диабетических осложнений являются именно симптомы периферической нейропатии.



Тиоктацид®

α -липоевая (тиоктовая) кислота

Чувствую
ЖИЗНЬ...

Оригинальный препарат тиоктовой кислоты нового поколения для терапии диабетической полинейропатии

Тиоктацид® 600 Т (триметамоловая соль α -липоевой кислоты) в ампулах позволяет:

- избежать боли при внутривенной инфузии
- снизить риск аллергических реакций

Тиоктацид® БВ (новая лекарственная форма Быстрого Высвобождения) в таблетках:

- обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях
- обладает оптимальной фармакокинетикой



PLIVA

Компания в составе Барр Груп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.»
117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21;
e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

МАТЕРИАЛЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы было:

- сравнить эффективность терапии различных препаратов липоевой кислоты, инфузионных форм и оральной формы Тиоктацида БВ;

- доказать, что оральное введение Тиоктацида БВ будет улучшать все основные симптомы диабетической нейропатии (TSS) также, как и инфузионные формы;
- показать, что прием Тиоктацида БВ приводит к улучшению нейро-

патического дефицита по шкале NDS.

В исследование было включено 48 пациентов с диабетической нейропатией: 18 мужчин (37,5%) и 30 женщин (62,5%). Возраст больных – от 43 до 65 лет. Длительность сахарного диабета – 5-14 лет. 30 пациентов имели сахарный диабет тип 2 (62,5%). Периферическая дистальная нейропатия характеризовалась снижением температурной и тактильной чувствительности, мышечной слабостью и атрофией бедренных и ягодичных мышц. 8 пациентов (15%) имели нейропатические боли в ночное время и судороги мышц голени. 8 больных (15%) имели язвенные дефекты плантарных поверхностей стоп и межпальцевых промежутков. Для оценки интенсивности симптомов нейропатической боли – жжения, парестезий и онемения (TSS) – использовали оценку в баллах: 0 баллов – отсутствие симптомов, 1 балл – слабо выраженные симптомы, 2 балла – средне выраженные симптомы, 3 балла – сильно выраженные симптомы. По частоте возникновения: редко – 0 баллов, часто – 0,33 балла, постоянно – 0,66 балла. По полученному суммарному результату оценивали эффект проводимой терапии.

Для определения степени тяжести периферической нейропатии оценивали тактильную чувствительность с помощью Thio-Feel, температурную чувствительность с помощью Thio-Therm и вибрационную чувствительность с помощью градуированного камертона 128 Гц. Оценивалась также активность рефлексов коленного и ахиллова сухожилий. Количественная оценка проводилась с помощью шкалы NDS по Янгу.

Все пациенты были рандомизированы в три группы, схожие по возрасту, индексу массы тела, продолжительности сахарного диабета и диабетической нейропатии. Все больные имели нейропатические жалобы по шкале TSS > 5. Уровень HbA1c исходно – не более 10%, в течении курса лечения проводился контроль уровня гликемии в соответствии с рекомендациями ADA.

Характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Характеристика	Тиоктацид БВ	Эспа-липон	Берлитион
Количество больных	16	15	17
Возраст	53+7	52+9	52+8
Пол, м/ж	6/10	7/8	9/8
ИМТ, кг/м ²	29,6+5,3	29,9+4,1	30,1+3,0
СД тип 2, %	75	93	76
Длительность заболевания СД	9+6	8+4	10+4
HbA1c	7,79+1,42	7,53+1,09	7,81+1,16
Курение, %	10	5	7
Артериальная гипертония, %	74	81	83
Длительность ДПН, годы	5,3+3,7	5,7+1,3	4,9+2,3
Ретинопатия, %	63	69	75
Нефропатия, %	19	11	10

Таблица 2. Динамика нейропатических симптомов и неврологических нарушений у больных сахарным диабетом до и после лечения препаратами липоевой кислоты

ЗНАЧЕНИЯ TSS И NDS ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ			
Симптомы	Тиоктацид БВ	Эспа-липон	Берлитион
Онемение исходно	2,73 + 0,61	2,69 + 1,10	2,94 + 1,13
После лечения	- 0,55 + 1,10	- 0,28 + 1,07	- 0,42 + 0,86
Парестезии исходно	2,47 + 0,47	2,56 + 1,14	2,50 + 1,22
После лечения	- 1,15 + 1,12 *	- 0,65 + 1,27	- 0,90 + 1,12
Боль исходно	2,07 + 0,91	2,14 + 1,05	2,28 + 1,18
После лечения	- 1,28 + 1,05 *	- 0,72 + 1,16	- 1,02 + 1,07
Жжение исходно	2,55 + 1,04	2,43 + 0,69	2,39 + 0,87
После лечения	- 1,27 + 1,11	- 1,14 + 0,90	- 1,32 + 0,54
Общий счет исходно	9,82 + 1,56	9,82 + 1,82	10,11 + 2,24
После лечения	- 4,25 + 3,38 *	- 2,79 + 3,62	- 3,66 + 3,14
NDS, баллы	8,6 + 1,34	8,4 + 1,14	8,2 + 1,16
После лечения	7,3 + 1,23	7,5 + 0,94	7,4 + 1,03

* P < 0,05, при сравнении таблетированной формы тиоктацида с интравенными формами препаратов липоевой кислоты

Рисунок 1. TSS и NDS в группе 1 (Тиоктацид)



Схемы терапии

Берлитион – 600 мг в/в капельно медленно на 250 мл физиологического раствора. 10 инъекций с последующим ежедневным приемом оральных форм по 600 мг в день. Весь курс терапии – 3 месяца.

Эспа-липон – 600 мг в/в капельно медленно на 250 мл физиологического раствора. 10 инъекций с последующим ежедневным приемом оральных форм по 600 мг в день. Весь курс терапии – 3 месяца.

Тиоктацид БВ – 1800 мг/с в течение 3-х недель, с последующим приемом по 600 мг в день. Весь курс лечения – 3 месяца.

Период лечения составил 8 месяцев (2 курса по 3 месяца с перерывом 2 месяца).

Все больные получали лечение витаминами группы В и местное лечение при необходимости.

Полученные результаты позволяют сделать выводы, что лечение больных сахарным диабетом препаратами липоевой кислоты снижает выраженность клинических проявлений нейропатии. Улучшаются показатели по шкалам TSS и NDS.

Сравнение лечебного эффекта разных лекарственных форм и торговых марок липоевой кисло-

Рисунок 2. TSS и NDS в группе 2 (Эспа-липон)

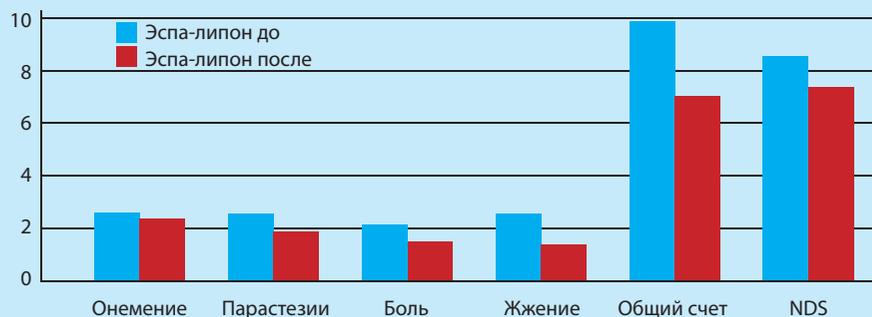


Рисунок 3. TSS и NDS в группе 3 (Берлитион)



ты показало, что оральная форма (Тиоктацид БВ 600 мг) в интенсивном режиме не только не уступает в/в форме введения других пре-

паратов липоевой кислоты, но и имеет преимущества по некоторым показателям нейропатических проявлений. 

Список литературы:

- Аметов А. С., Строков И. А. Диабетическая полинейропатия – настоящее и будущее. Российские медицинские вести, 2001, т. 4, № 1, стр. 35-40
- Е.Ю. Комелягина, А.К. Волковой, Н.А. Мысина, М.Б. Анциферов. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии. «Фарматека», № 17-2006
- Т.Л. Кураева, Г.Н. Светлова, Н.П. Ходжимирян, В.А. Петеркова «Тиоктацид БВ – таблетированная форма тиоктовой кислоты в лечении периферической диабетической полинейропатии у детей и подростков». «Фарматека», № 5-2006
- П.А. Лоу, П.Ж. Дик, Д. Циглер, И. Строков, М. Новосадова, Р. Самигуллин. Неврологическая клиника Мейо, Рочестер, США; Институт по изучению диабета, Дюссельдорф, Германия, Академия последипломного образования, Москва, Россия. «Внутривенное введение альфа-липоевой кислоты улучшает симптомы нейропатии у пациентов с сахарным диабетом: исследование». Сидней. Diabetologia, 2002, № 45, т. 2.
- Т.А. Мелешкевич, И.В. Гурьева «Тиоктацид БВ: последние исследования и новые возможности». «Фарматека», № 3-2007;74-77
- В.М. Прихожан. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Москва, «Медицина», 1981.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. с соавт. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией эффект антиоксидантной терапии. Бюлл. экспер. биол. и мед., 2000, №10, стр. 437-442.
- Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. с соавт. Эффективность внутривенного введения трометаловой соли тиоктовой (α-липоевой) кислоты при диабетической невропатии. Журн. Неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова, 1999, №6, т. 99, стр. 18-22.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau KJ., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1999 Aug;22(8):1296-301.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al., Oral Treatment With A-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy The SYDNEY II trial. Diabetes care 2006; 29: 2365-70
- Dyck P. J., Kratz K. M., Kames J. L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology, 1993, v 43, 817-830
- DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy Ann Intern Med, 1995, v 122, N 8, 561-568.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet 352, 837-853, 1998.
- Low P. A., Nickander K. K., Tntschler H. J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy Diabetes, 1997, v 46, suppl 2, 38-42.
- Nagamatsu M., Nickander K. K., Schmelzer J. D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy Diabetes Care, 1995, v 18, 1160-1167.
- Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F. A. A-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999, v 107, 421-430.
- Stracke H., Lmdermann A., Federlin K. A. Benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996, v 104, 311-316.
- Santiago J. V., Sonksen P. H., Boulton A. J. M. et al. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy effect on nerve function J Diab Comp, 1993, № 7, 170-178.
- Keen H., Payan J., Allawi J. et al. Treatment of diabetic neuropathy with y-linolenic acid Diabetes Care, 1993, v 16, 8-15
- Vimk A. 1., Park T. S., Stansberry K. B. et al. Diabetic neuropathies. Diabetologia, 2000, v 43, 957-973.
- Hounsom L., Tomlinson D. Thiocitic acid-gamma-linolenic acid conjugate protects neurotrophic support in experimental diabetic neuropathy Aitioxidants in diabetes management N Y Marcel Dekker, Inc, 2000, 155-167.
- Cameron N. E., Cotter M. A., Horrobb D. H. et al. Effects of α-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats interaction with essential fatty acids Diabetologia, 1998, v 41, 390-399.
- Estrada D., Ewart H. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme α-lipoic acid thioic acid. Diabetes 1996; 45: 1798-804.

Применение инсулина в лечении сахарного диабета на современном этапе

М.И. БАЛАБОЛКИН,
Е.М. КЛЕБАНОВА,
ММА им. И.М. Сеченова

Проблема сахарного диабета во всех странах мира остается актуальной и еще очень далекой от ее полного решения. Это объясняется тем, что сахарный диабет сопровождается высокой инвалидизацией и преждевременной летальностью больных, страдающих сахарным диабетом, в еще работоспособном возрасте. Лечение же больных сахарным диабетом уже в сочетании с его сосудистыми осложнениями сопровождается высокими экономическими затратами, компенсируемыми национальными службами здравоохранения.

Если за последние годы благодаря профилактическим и лечебным мероприятиям статистически достоверно снизились риски летальности от этих сердечно-сосудистых

заболеваний, включая риск летальности при повышенном артериальном давлении, повышенном уровне холестерина в сыворотке крови и курении, то риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете не только не стабилизировался, а имеет четкую и стабильную тенденцию к его повышению.

Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом продолжает увеличиваться. По данным экспертов ВОЗ (1999), предполагалось, что к 2010 г. в мире будет насчитываться более чем 230 млн, а к 2025 г. – 300 млн больных сахарным диабетом, из которых более 90% будет приходиться на больных диабетом типа 2. Однако реальность заболеваемости сахарным диабетом намного опередила эти прогнозы. Как ука-

зывает Z.T. Bloomgarden (1), в США в 2003 г. уже зарегистрировано 13,8 млн больных, страдающих сахарным диабетом; 5 млн человек имеют недиагностированные формы диабета, а 41 млн жителей США имеют предиабет. Пересмотренные на основании реальной заболеваемости сахарным диабетом данные Международной федерации диабета (2) по ситуации с эпидемией сахарного диабета были следующими: к 2010 году число лиц, заболевших диабетом, достигнет 230 млн человек, а к 2025г. – 334 млн. Тем не менее уже через 3 года после этого скорректированного прогноза Международная федерация диабета (3) была вынуждена провести коррекцию по заболеваемости сахарным диабетом, которая представлена на рисунке 1.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, практически аналогичная ситуация по распространенности и заболеваемости сахарным диабетом наблюдается и в Российской Федерации.

Несмотря на эволюцию лечебных мероприятий по лечению сахарного диабета и его сосудистых осложнений, имеющиеся результаты все еще остаются неудовлетворительными. Сохраняется четкая тенденция к увеличению как количества больных, страдающих сахарным диабетом, так и количества больных диабетом, имеющих сосудистые осложнения.

Сахарный диабет (СД) вообще и в частности СД типа 1 все еще остается неизлечимым заболеванием, и для сохранения жизни и трудоспособности больной должен постоянно получать инсулинотерапию, которая является не патогенетической,

Заболеваемость диабетом в мире (миллионы)

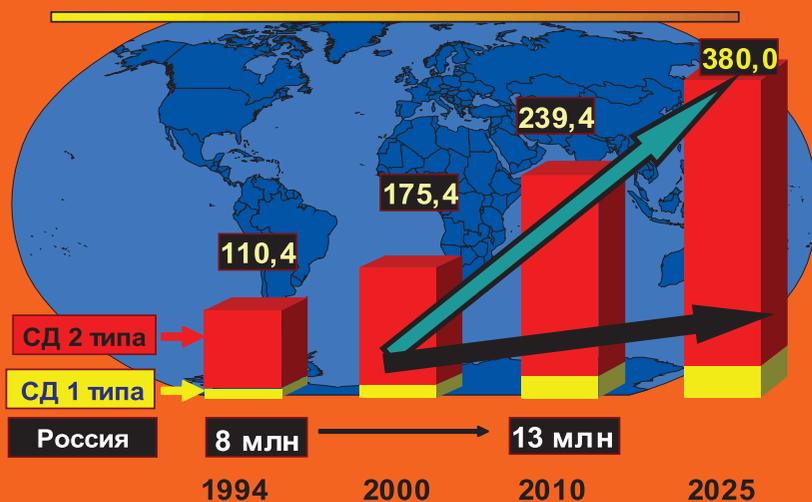


Рисунок 1. Заболеваемость сахарным диабетом в мире (Ю.И. Сунцов, 2007)

а лишь заместительной терапией. Поэтому инсулинотерапия остается пожизненной, что естественно создает определенные трудности как для больного, так и для врача, не только в связи с парентеральным введением препаратов инсулина, но и в связи с необходимостью поддержания на протяжении длительного времени компенсирования состояния углеводного обмена, т. е. такое содержание глюкозы в крови, которое имеется у практически здорового человека.

Патогенез сосудистых осложнений сахарного диабета сложный, но иницирующей и основной причиной их развития является гипергликемия. Справедливости ради следует указать, что не собственно высокое содержание глюкозы в крови непосредственно влияет на развитие сосудистых осложнений диабета, а гипергликемия опосредованно через повышение окислительного стресса, гликирования практически всех белков в организме и повышение концентрации конечных продуктов гликозилирования, нарушение функции эндотелия и других факторов. Гипергликемия участвует в сложном многоступенчатом процессе патогенеза сосудистых осложнений диабета. В этой связи поиск новых медикаментозных препаратов и схем лечения сахарного диабета направлен на восстановление нарушенного углеводного обмена, т. е. на компенсацию сахарного диабета и возможность его сохранения в течение длительного времени.

Перспективное исследование DCCT (Контроль сахарного диабета и его взаимосвязь с поздними осложнениями (4)) показало, что как частота сосудистых осложнений диабета, так и время их манифестации четко коррелирует со степенью компенсации сахарного диабета. Строгой компенсацией диабета, т. е. поддержанием нормальной (или близкой к нормальной) концентрации глюкозы в крови в течение длительного времени удается задержать или отсрочить время появления поздних осложнений сахарного диабета.

Если в исследовании DCCT были изучены вопросы взаимосвязи частоты сосудистых осложнений с компенсацией углеводного обмена у

больных сахарным диабетом типа 1, то исследование UKPDS (5, 6) было посвящено изучению частоты сосудистых осложнений в зависимости от применения различных медикаментозных средств (диета, инсулинотерапия, сульфонилмочевинные препараты и метформин) и степени компенсации сахарного диабета.

Результаты как DCCT (4), так и UKPDS (5, 6) четко показали, что более строгая компенсация сахарного диабета и поддержание состояния углеводного обмена по показателям гликемии натощак и уровню гликозилированного гемоглобина в крови, близким к нормальным их значениям, сочетается со статистически значимым снижением как частоты сосудистых осложнений, так и с замедлением их прогрессирования.

Понимание значимости гипергликемии в механизмах развития сосудистых осложнений находит практическое отражение и в изменении критериев компенсации углеводного обмена при сахарном диабете, которые ужесточаются и приближаются к показателям гликемии и содержания гликогемоглобина в крови, наблюдаемым у практически здоровых лиц.

Исходя из этого основной задачей лечения сахарного диабета является достижение компенсации сахарного диабета, и современные критерии компенсации сахарного диабета типа 1, предложенные Европейской группой по политике сахарного диабета типа 1 в 1998 г., представлены в таблице 1.

Лечение сахарного диабета комплексное и включает в себя: 1) диету; 2) дозированную физическую нагрузку; 3) обучение больного, контроль и самоконтроль состояния углеводного обмена; 4) применение сахароснижающих лекарственных средств; 5) профилактику

и лечение поздних осложнений сахарного диабета.

Необходимо остановиться на основных моментах лечения сахарного диабета, без выполнения которых трудно добиться основной задачи лечения – снижения частоты сосудистых осложнений, стабилизации и профилактики их развития.

Диета при сахарном диабете должна быть физиологической по составу продуктов; низкокалорийной при диабете типа 2 и изокалорийной – при сахарном диабете типа 1; с многократным (4-5-кратный) приемом

Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом продолжает увеличиваться. Так, по данным экспертов ВОЗ (1999), предполагалось, что к 2010 г. в мире будет насчитываться более чем 230 млн, а к 2025 г. – 300 млн больных сахарным диабетом, из которых более 90% будет приходиться на больных диабетом типа 2.

пищи в течение суток при исключении легкоусвояемых (рафинированных) углеводов; с достаточным содержанием клетчатки (волокон); из общего количества жиров, содержащихся в продуктах, около 40-50% должны быть жирами растительного происхождения.

Соотношение основных ингредиентов в суточном рационе больного не отличается от такового для здорового человека, т. е. около 60% от суточной калорийности пищи покрывается за счет углеводов, 24% – за счет жиров и 16% – за счет белков.

Многократный (4-5-кратный) прием пищи в течение суток позволяет более адекватно смоделировать взаимоотношения между уровнем инсулина и содержанием глюкозы в крови, приближаясь к тем показате-



Таблица 1. Биохимические показатели контроля диабета типа 1

Глюкоза (мм/моль/л)	Здоровые	Адекватный контроль	Неадекватный контроль
натощак/до еды	4,0-5,0 (70-90 мг/дл)	5,1-6,5(91-120 мг/дл)	> 6,5 (>120)
после еды (пик)	4,0-7,5 (70-135 мг/дл)	7,6-9,9 (136-160 мг/дл)	>9,0 (>160)
перед сном	4,0-5,0 (70-90 мг/дл)	6,0-7,5(110-135 мг/дл)	>7,5 (>135)
HbA1c (стандартизация по DCCT в %)	< 6,1-6,2	<7,5	> 7,5

лями, которые имеют место у здорового человека.

Физические нагрузки и лечебная физкультура являются обязательным компонентом терапии больных сахарным диабетом. Объем физической нагрузки должен быть определен с учетом возраста больного, состояния сердечно-сосудистой системы и компенсации углеводного обмена. Любая физическая нагрузка сопровождается снижением уровня глюкозы в крови, и интенсивность его снижения определяется двумя факторами: повышением скорости поглощения глюкозы из крови работающей мышцей и ускорением всасывания инсулина из места его введения (инъекции) благодаря усилению кровообращения при повышенной физической активности. Эти два фактора могут способствовать развитию гипогликемической комы, поэтому в день занятия физкультурой инъекцию инсулина необходимо сделать в область живота, а непосредственно перед физической нагрузкой принять дополнительно небольшое количество углеводов.

Ежедневные физические нагрузки должны быть неотъемлемой и составной частью комплексной терапии сахарного диабета. Они положительно влияют на течение диабета и способствуют поддержанию его стойкой компенсации при заметном снижении потребности в инсулине. Регулярные тренировки способствуют нормализации липидного обмена, улучшают микроциркуляцию, активируют фибринолиз, нормализуют повышенную секрецию катехоламинов в ответ на стрессовую ситуацию, что в итоге предотвращает развитие сосудистых осложнений (ангиопатий). У больных диабетом,

регулярно занимающихся физкультурой, отмечены стабилизация и даже регресс сосудистых осложнений сахарного диабета.

Обязательным компонентом лечения должен быть **обучение больных** принципам контроля и самоконтроля углеводного обмена. Многолетние исследования показывают, что только обучение больного и выполнение им всех рекомендаций, которые он получил в период обучения в школе больного диабетом, способствуют снижению уровня гликированного гемоглобина в крови на 0,9-1,5%.

В процессе обучения больной должен получить знания и четкое представление об ежедневном режиме и проведении различных манипуляций, необходимых для поддержания стабильного течения диабета (выполнение рекомендаций по диете, умение самому определять содержание глюкозы в крови, глюкозы и ацетона в моче, рассчитывать количество хлебных единиц в продуктах питания, принимаемых в конкретное время дня и рассчитывать при этом необходимую дозу инсулина и т. п.). Кроме этого ему необходимо научиться поддерживать нормальный образ жизни (отказ от курения, сокращение до минимума приема алкоголя, соблюдение времени сна, отдыха и рабочей активности и т. д.).

Инсулинотерапия назначается всем больным сахарным диабетом типа 1, которые составляют до 7-10% от общего количества больных диабетом, а также части больных сахарным диабетом типа 2 (так называемый инсулинопотребный подтип сахарного диабета типа 2). На долю этой категории приходится до 40% пациентов от общего коли-

чества больных, страдающих сахарным диабетом типа 2.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международной диабетической федерацией и требованиями Фармакологического комитета Минздрава РФ рекомендуется использование для лечения детей, подростков и беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, генно-инженерный (рекомбинантный, или биосинтетический) инсулин человека, для терапии взрослых больных сахарным диабетом типа 1 – инсулин человека, а также для инсулинопотребных больных диабетом типа 2 – инсулин человека и, возможно, для этой категории больных использовать монокомпонентный свиной инсулин. Говоря о рейтинге препаратов инсулина, следует отметить, что, несомненно, препаратом выбора инсулинов является генно-инженерный (биосинтетический, или рекомбинантный) инсулин человека и все лекарственные формы, полученные на основе субстанции генно-инженерного инсулина (таблица 2). По данным Международной Федерации диабета на конец 2004 г. более чем в 65% странах мира для лечения больных сахарным диабетом применяются только генно-инженерные инсулины человека.

Исследования, проведенные с помощью биостатора, показали, что у здорового человека секреция инсулина имеет дискретный характер на протяжении суток. Такая дискретная секреция инсулина в ответ на повышение гликемии крови осуществляется на фоне базального высвобождения инсулина из поджелудочной железы со скоростью 1-2 ЕД в час в течение суток. Современные режимы и схемы инсулинотерапии разработаны на основе этих данных.

Можно выделить следующие режимы инсулинотерапии:

- традиционный (инсулин короткого действия перед завтраком и ужином; инсулин средней продолжительности – перед завтраком и ужином); применение этой схемы в настоящее время используется редко;

- интенсивная инсулинотерапия или режим многократных инъекций:
 - а) инсулин короткого действия (Актрапид НМ, Биосулин Р, Хумулин-

Ежедневные физические нагрузки должны быть неотъемлемой и составной частью комплексной терапии сахарного диабета. Они положительно влияют на течение диабета и способствуют поддержанию его стойкой компенсации при заметном снижении потребности в инсулине. Регулярные тренировки способствуют нормализации липидного обмена, улучшают микроциркуляцию, активируют фибринолиз, нормализуют повышенную секрецию катехоламинов в ответ на стрессовую ситуацию, что в итоге предотвращает развитие сосудистых осложнений (ангиопатий).



ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ



Мы сделали первый российский генноинженерный ИНСУЛИН человека

ООО «ГЕРОФАРМ» принимает активное участие в обеспечении лекарственными средствами населения и реализации социально значимых программ Министерства Здравоохранения и Социального развития РФ. В частности, в 2001 году было образовано стратегическое партнерство с ОАО «Национальные биотехнологии» для решения Федеральной целевой программы «Сахарный диабет».

Спустя 5 лет компании-партнеры представили генноинженерный инсулин человека мирового качества. Для наиболее эффективного внедрения отечественного инсулина на рынок партнеры разделили сферы ответственности:



ОАО «Национальные биотехнологии» производит субстанцию и готовые лекарственные формы;



ООО «ГЕРОФАРМ» проводит постмаркетинговые исследования, клинические испытания, дистрибьюцию и продвижение.

www.geropharm.ru

РЕЙТИНГ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

1. ИНСУЛИНЫ ЧЕЛОВЕКА МОНОКОМПОНЕНТНЫЕ, ПРОИЗВЕДЕННЫЕ ПО ДНК-РЕКОМБИНАНТНОЙ ТЕХНОЛОГИИ (генно-инженерные); PPM < 10*:

- а) производства «Фармстандарт» (Биосулин Р и Биосулин Н);
- б) производства Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (Инсуран Р и Инсуран НПХ);
- в) производства ООО «Национальные технологии» (Ринсулин Р и Ринсулин НПХ);
- г) производства «Ново Нордиск» (Актрапид НМ, Протафан НМ, Монотард НМ);
- д) производства «Эли Лилли» (Хумулин Р, Хумулин Н);
- е) производства «Санофи-Авентис» (Инсуман Рапид, Инсуман Базаль).

2. АНАЛОГИ ИНСУЛИНА УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

- а) НовоРапид (Инсулин аспарт, Ново Нордиск),
- б) Хумалог (Инсулин лизпро, Эли Лилли),
- в) Апидра (Инсулин глюлизин, Санофи-Авентис).

3. АНАЛОГИ ИНСУЛИНА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

- а) Детемир (Ново Нордиск),
- б) Лантус (Авентис).

*Характеристика перечисленных препаратов инсулина представлена в таблице 3

регуляр, Инсуман-нормаль, Инсуран Р, Ринсулин Р и инсулины других фирм) перед завтраком, обедом, ужином; а перед сном – препарат средней продолжительности действия – Биосулин Н, Протафан НМ, Хумулин Н, Инсуман Базаль, инсуран НПХ, ринсулин НПХ и инсулины др.фирм;

б) инсулин короткого действия (Актрапид НМ, Биосулин Р, Хумулин-регуляр, Инсуман-нормаль, инсуран Р, ринсулин Р и инсулины других фирм) – перед завтраком, обедом, ужином; Биосулин Н Протафан НМ, Хумулин Н, Инсуман Базаль, Инсуран НПХ, Ринсулин НПХ и инсулины других фирм перед завтраком и ужином;

в) инсулин короткого действия (Актрапид НМ, Биосулин Р, Хумулин-

регуляр, Инсуман-нормаль, Инсуран Р, Ринсулин и инсулины других фирм) – перед завтраком, обедом и ужином, Биосулин Н, Протафан НМ, Хумулин Н, Инсуман Базаль, Инсуран НПХ и инсулины других фирм перед завтраком, обедом, ужином и на ночь.

Многочисленные препараты инсулина, имеющиеся на рынке и зарегистрированные Фармакологическим комитетом Минздраво-соцразвития РФ, различаются по действию: препараты короткого и ультракороткого действия; препараты средней продолжительности и препараты длительного действия. К препаратам инсулина короткого действия (начало действия – через 30 минут после введения; максимум действия между 2-3 (4) ч. после

введения и продолжительность до 6-8 часов) относятся: Биосулин Р («Фармстандарт»), Актрапид НМ («Ново-Нордиск»), Хумулин-регуляр («Эли-Лилли»), Инсуман-нормаль («Санофи-Авентис»), Инсуран Р (Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова), ринсулин (ООО «Национальные биотехнологии»).

Аналоги инсулина человека, или инсулины ультракороткого действия: НовоРапид («Ново-Нордиск»), Хумалог («Эли-Лилли») и Апидра («Санофи-Авентис») отличаются от препаратов инсулина короткого действия более быстрым началом (через 10-20 мин. после введения) и более короткой общей продолжительностью действия (3-5 ч.) по сравнению с инсулином короткого действия.

Длительность действия у аналогов инсулина или препаратов инсулина ультракороткого действия (НовоРапид, Хумалог и Апидра) короче, чем у препаратов инсулина человека короткого действия, а максимальный эффект их действия совпадает с постпрандиальной гипергликемией. Чем же обусловлено различие в скорости начала действия инсулина короткого действия и аналога инсулина ультракороткого действия? Известно, что естественный инсулин как в β-клетках островка поджелудочной железы, так и в растворе инсулина короткого действия присутствует в виде гексамеров. При парентеральном введении препаратов инсулина происходит вначале диссоциация гексамеров до димеров и мономеров, в виде которых инсулин всасывается в межклеточную жидкость и кровь, достигая клеток мишеней, где он и оказывает свое биологическое действие. Быстродействующие аналоги инсулина человека или препараты ультракороткого действия имеют сниженную способность к образованию димеров и гексамеров, т. е. большая часть молекул аналогов инсулина начинают всасываться в виде мономеров из подкожной клетчатки сразу после инъекции, создавая в течение короткого времени концентрации, достаточные для оказания биологического действия.

Таблица 3

Препарат	Начало действия в часах	Пик действия в часах	Длительность действия в часах
Аналоги ультракороткого действия	0,2 (10-20 минут)	1-3	3-5
Инсулины человека короткого действия в концентрациях	0,5-1,0 (30-60 минут)	2-4	До 8 ч.
Инсулины человека средней продолжительности действия:			
НПХ	1,5	4-12	18-24 ⁴
Суспензия цинк-инсулина	2,5	7-15	18-24

Как правило, препараты инсулина короткого действия (их называют также растворимыми) вводят подкожно, но в случае необходимости внутримышечно или внутривенно. Время начала и пика действия растворимого инсулина (короткого действия) зависит от способа его введения. Так, пик действия инсулина при внутривенном введении наступает через минуту, при интраперитонеальном – через 15 минут, при внутримышечном – через 60 минут, при подкожном – через 90 минут, а при интраназальном – через 10 минут. При подкожном применении инсулина индивидуальный коэффициент вариации начала и максимального действия составляет от 25 до 35%, а по некоторым данным – даже до 50%. Это различие связано со скоростью абсорбции инсулина из места его инъекции, а скорость зависит от многочисленных факторов (времени суток и состояния микроциркуляции, введенной дозы, количества подкожно-жировой клетчатки и т.д.).

До последнего времени в нашей стране применялись генно-инженерные препараты инсулина в основном трех фирм производителей: «Ново-Нордиск», «Эли-Лилли» и «Санофи-Авентис». В настоящее время к этим зарубежным производителям присоединились и отечественные производители, такие как «Фармстандарт», ООО «Национальные биотехнологии» и Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, которые производят рекомбинантный, или генно-инженерный инсулин человека во флаконах и картриджах с концентрацией 100 ЕД/мл.

Генно-инженерные инсулины человека производства фирмы ООО «Национальные биотехнологии» использовались нами для лечения 25 больных (9 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 25 до 58 лет

(в среднем $46,24 \pm 8,42$ лет; медиана 47 лет), страдающих сахарным диабетом типа 1. Длительность заболевания сахарным диабетом колебалась от 5 до 15 лет, в том числе у 14 больных длительность заболевания была до 10 лет, у 4 – 10-15 лет, у 7 – 15-20 лет (в среднем – $9,7 \pm 2,78$). До применения инсулинов производства ООО «Национальные биотехнологии» больные находились на инсулинотерапии и получали инсулины человека фирмы «Ново-Нордиск» (Актраמיד НМ, Монторад НМ, Протафан НМ) или инсулины фирмы «Эли-Лилли» (Хумулин Р и Хумулин НПХ-Н) в точной дозе $43,72 \pm 10,8$ ЕД (медиана 42 ЕД) или $0,6 \pm 0,12$ ЕД/кг массы тела. Эффективность и безопасность применяемых инсулинов оценивали по гликемии натощак, содержанию гликозилированного гемоглобина в крови и уровню антител к инсулину в сыворотке крови, определяемому до и через 90 дней применения указанных инсулинов человека. Содержание гликемии натощак до применения инсулинов фирмы ООО «Национальные биотехнологии» составило $8,74 \pm 1,73$ ммоль/л, а через 3 месяца – $8,83 \pm 0,02$ ммоль/л. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1) с в крови снизился с $8,88 \pm 1,56$ до $7,11 \pm 0,5\%$, уровень антител к инсулину в сыворотке крови снизился с $9,72 \pm 3,12\%$ до $9,22 \pm 2,23\%$ (разница статистически недостоверна).

Таким образом, применение генно-инженерных инсулинов ООО «Национальные биотехнологии» у больных сахарным диабетом типа 1 показало, что основные показатели эффективности действия инсулина – уровень гликемии и гликозилированного гемоглобина, а также титр антител к инсулину после длительного применения указанных инсулинов практически не изменился. Это свидетельствует о хорошем сахаропонижающем действии и отсутствии повышенной

антигенной активности у указанных препаратов.

Суточная потребность указанных препаратов практически не отличалась от количества инсулина, получаемого больными до проведения настоящего исследования. При

Несмотря на эволюцию лечебных мероприятий по лечению сахарного диабета и его сосудистых осложнений, имеющиеся результаты все еще остаются неудовлетворительными. Сохраняется четкая тенденция к увеличению как количества больных, страдающих сахарным диабетом, так и количества больных диабетом, имеющих сосудистые осложнения.

этом уровень антител к инсулину в сыворотке крови обследованных больных также практически не изменился. Не отмечено случаев кетоацидоза, аллергических реакций или гипогликемий, требующих применения лечебных мероприятий.

В связи с наличием на отечественном рынке препаратов инсулина различных производителей (фирм) одновременно использовать препараты короткого действия и средней продолжительности можно только одной и той же фирмы. Это связано с тем, что фирмы используют в препаратах инсулина в качестве консервантов и других обязательных компонентов разные добавки, которые могут интерферировать друг с другом и оказывать нежелательное воздействие на организм.

В настоящее время в РФ, как и в других странах мира, используются препараты инсулина человека в концентрациях 100 ЕД/мл. Отечественные производители шприцев для введения инсулина в указанных концентрациях освоили выпуск шприцев для введения препаратов инсулина в концентрации 100 ЕД/мл. 

Список литературы:

1. Bloomgarden Z. T, Developments in diabetes and insulin resistance // Diabetes Care – 2006 – Vol. 29 – P. 161-167.
2. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 2003.
3. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 2006.
4. Diabetes Control and complications trial research group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus // Arch Ophthalmol – 1995 – Vol. 113 – P. 36-51.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment of risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 854-865.

А. В. ЗИЛОВ,
А. Л. ТЕРЕХОВА,
ММА им. И. М. Сеченова

Тиазолидиндионы – клиническая эффективность, безопасность, роль и варианты применения в клинической практике

XXI век – век технического прогресса, нанотехнологий, колоссального по темпу ритма жизни и фаст-фуда – поставил перед медицинским сообществом необходимость решения ряда серьезных проблем. К ним относятся неумолимо распространяющиеся по всему миру, особенно в экономически развитых странах, ожирение и сахарный диабет 2 типа с сопутствующими им многочисленными метаболическими, функциональными и органическими нарушениями. Прежде всего, указанные патологические состояния способствуют быстрому развитию микро- и макрососудистых осложнений и требуют в связи с этим больших финансово-экономических затрат.

Акцентируя внимание на актуальности проблемы сахарного диабета 2 типа, приведем высказывание Пола Зиммета, директора Центра диабета при ВОЗ и Международного института по исследованию диабета в Австрии: «Грядет глобальный цunami диабета, катастрофа, которая станет кризисом здравоохранения XXI столетия. Это может впервые за 200 лет снизить продолжительность жизни в глобальном масштабе».

Все вышеприведенное диктует необходимость активного поиска и внедрения в клиническую практику новых подходов к управлению этим заболеванием и предотвращению его осложнений (1).

В основе сахарного диабета 2 типа лежат два основных фактора: инсулинорезистентность и недостаточная функция β -клеток. Особенности течения заболевания и эффективность применяемой терапии определяются индивидуальным сочетанием этих двух основных причин. Единого мнения о том, какой из перечисленных факторов является первичным в патогенезе сахарного диабета 2 типа, нет. Тем не менее, исследования последних лет подтверждают первичность инсулинорезистентности (2).

В настоящее время существуют немедикаментозные и фармакологические методы коррекции инсулинорезистентности. К первым относятся низкокалорийная диета и физические нагрузки – опора, на которой базируется лечение всех больных с сахарным диабетом 2 типа. Следование указанным предписаниям – постепенное снижение массы тела и повышение физической активности – у мотивированных пациентов может

резко повысить чувствительность к инсулину. Тем не менее, у тучных больных в силу значительной выраженности инсулинорезистентности указанных мер чаще оказывается недостаточно. Тогда возникает необходимость применения фармакологических методов. С середины XX века фармацевтическая промышленность работает над созданием препаратов, устраняющих инсулинорезистентность. Первым лекарственным средством, доказавшим свою эффективность и безопасность и заслужившим признание специалистов, стал метформин из группы бигуанидов. Однако он лишь отчасти позволял решить поставленную задачу, снижая инсулинорезистентность ткани печени, тем самым, уменьшая активность протекающих там процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, и в меньшей степени влияя на инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани. Только в конце 90-х гг. прошлого века появилась принципиально новая группа лекарственных препаратов, способствующая решению этой проблемы (3).

Такой группой стали тиазолидиндионы, или глитазоны. Они являются синтетическими агонистами гамма-рецепторов, активируемых пероксизмальным пролифератором (PPAR- γ). Активирование PPAR- γ сопровождается многочисленными метаболическими и сосудистыми эффектами как следствие ингибирования или повышения экспрессии значительного количества генов, включая гены, участвующие в контроле углеводного и жирового обмена, микроциркуляции, свертывающей системы и воспалительного

В основе сахарного диабета 2 типа лежат два основных фактора: инсулинорезистентность и недостаточная функция β -клеток. Особенности течения заболевания и эффективность применяемой терапии определяются индивидуальным сочетанием этих двух основных причин. Единого мнения о том, какой из перечисленных факторов является первичным в патогенезе сахарного диабета 2 типа, нет. Тем не менее, исследования последних лет подтверждают первичность инсулинорезистентности.

ответа организма. В результате увеличивается активность транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4), глюкокиназы, липопротеинлипазы и других ферментов, активируется липогенез в жировых клетках, уменьшается поступление свободных жирных кислот в другие ткани, снижается возможность развития инсулинорезистентности в мышцах и печени. Тиазолидиндионы, устраняя инсулинорезистентность, усиливают физиологическое действие собственного эндогенного инсулина и при этом снижают его концентрацию в крови. Кроме того, глитазоны обладают способностью сохранять функциональную активность β -клеток поджелудочной железы, т. е. способностью осуществлять профилактику сахарного диабета 2 типа, что ставит их на ступень выше других сахароснижающих препаратов.

В России зарегистрировано два препарата из рассматриваемой группы – росиглитазон и пиоглитазон. Наибольшее распространение получил росиглитазон, который используется во всем мире уже на протяжении многих лет. Многочисленные клинические исследования, в том числе такие масштабные, как ADOPT, DREAM, RECORD, оценивали клиническую эффективность данного препарата, определяемую на основании влияния на гликемический контроль. Результаты многих исследований продемонстрировали достоверное улучшение параметров углеводного обмена, снижение уровня гликированного гемоглобина. Более того, выявлены значительное улучшение чувствительности к инсулину по сравнению с другими ПССП и даже способность тиазолидиндионов играть позитивную роль в сохранении функции β -клеток. Однако известно, что, способность лекарственного препарата улучшать гликемический контроль совершенно не обязательно определяет также и его способность существенно снижать риск осложнений сахарного диабета, во всяком случае, макроваскулярных (4). Тем не менее, именно исходя из подобных показателей (изменение гликемического контроля, липидного профиля сыворотки, уровня антиоксидантов и др.) проистекали выводы об эффективности, безопасности применения

росиглитазона и благоприятном его влиянии на сердечно-сосудистые исходы. В этой связи данные мета-анализа «Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин», представленные Nissen и Wolski в мае 2007 г (5), всколыхнули медицинскую общественность и вызвали подъем научного интереса к рассматриваемой проблеме.

В своей работе Nissen и Wolski (5) проанализировали 42 исследования, соответствовавших следующим критериям включения – продолжительность более 24 недель, наличие контрольной группы лиц, не получавших росиглитазон, и регистрация за время испытания, по крайней мере, одного инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин. В мета-анализ вошли и такие крупные исследования, как ADOPT и DREAM. Все пациенты, принимавшие росиглитазон, были объединены в одну группу, контрольная же группа была представлена больными, получавшими любой другой сахароснижающий препарат (метформин, препарат сульфонилмочевины, инсулин) или плацебо. Средний возраст пациентов обеих групп был менее 57 лет, по численности умеренно преобладали мужчины, исходный уровень гликированного гемоглобина составлял около 8,2%. Поскольку количество сердечно-сосудистых событий, зарегистрированных во многих исследованиях, было крайне небольшим, относительный риск и 95% доверительный интервал оценивался путем применения метода Пето. Данные мета-анализа показали, что применение росиглитазона ассоциируется с достоверным увеличением риска развития инфаркта миокарда (коэффициент вероятности – 1,43; 95% доверительный интервал – 1,03-1,98; $P=0,03$) и риска смерти от сердечно-сосудистых причин (коэффициент вероятности 1,64; 95% доверительный интервал 0,98-2,74), не достигшего, однако, уровня статистической значимости ($P=0,06$). Сопоставление полученных коэф-

фициентов вероятности с плацебо подтверждает, что выявленное повышение риска на фоне приема росиглитазона не является следствием протективных эффектов активных препаратов из группы сравнения. Механизм, лежащий в основе увеличения частоты развития инфаркта миокарда и смерти от кардиоваску-

Механизм, лежащий в основе увеличения частоты развития инфаркта миокарда и смерти от кардиоваскулярных причин, остается неясным. Возможной причиной этого может служить тот факт, что тиазолидиндионы учащают и ускоряют развитие застойной сердечной недостаточности, обусловленной задержкой жидкости и увеличением ОЦК. Вероятно, перегрузка объемом левого желудочка повышает потребность миокарда в кислороде, что у предрасположенных лиц может провоцировать ишемию.

лярных причин, остается неясным. Возможной причиной этого может служить тот факт, что тиазолидиндионы учащают и ускоряют развитие застойной сердечной недостаточности, обусловленной задержкой жидкости и увеличением ОЦК. Вероятно, перегрузка объемом левого желудочка повышает потребность миокарда в кислороде, что у предрасположенных лиц может провоцировать ишемию (5). Однако все вышеперечисленное является лишь логическим предположением, поскольку знание механизма действия лекарственного препарата отнюдь не позволяет составить представление обо всех его благоприятных и неблагоприятных эффектах и напротив.

Отдельного внимания заслуживают исследования, оценивающие роль тиазолидиндионов в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности.

Ретроспективное когортное исследование, представленное Thomas E. Delea, John S. Edelsberg, May Hagiwara at al. (6), сообщает о том, что применение тиазолидиндионов ассоциируется с 60%-ным относительным увеличением риска развития новых случаев сердечной недостаточности (уровень риска – 1,76; доверитель-



ный интервал – 1,43-2,18; $P < 0,001$) по сравнению с использованием других сахароснижающих препаратов, особенно у пациентов пожилого возраста, с отягощенным анамнезом по осложнениям сахарного диабета, кардиоваскулярной патологии (артериальная гипертензия, ОНМК, транзиторные ишемические атаки и др.), принимающих ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы. Однако исследователи акцентируют внимание на том, что результатов одного ретроспективного исследования недостаточно для установления точной причинно-следственной связи, но, полученные данные свидетельствуют о необходимости осторожно использовать тиазолидинионы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, сердечной недостаточностью и быть предельно внимательными к малейшим начальным проявлениям недостаточности кровообращения на фоне терапии препаратами данной группы.

Сходные данные были получены в проспективном, наблюдательном, когортном исследовании Karter and al. (8), изучавшем частоту впервые развившейся сердечной недостаточности на фоне терапии пиоглитазоном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не получавших до этого момента никаких сахароснижающих препаратов. По результатам исследования у 74 (0,2%) из 24973 пациентов без предшествующих проявлений сердечной недостаточности, принимавших пиоглитазон, был зарегистрирован первый подобный эпизод, а у 69 (3,5%) из 1964 больных с отягощенным анамнезом по указанному патологическому состоянию на фоне пиоглитазона оно развилось повторно. По сравнению с контрольной группой, уровень риска составил 1,8.

Обращаясь ко второму препарату из группы тиазолидинионов –

пиоглитазону, приведем результаты недавно завершеного крупного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PROactive (11). В исследовании приняли участие 5238 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистым заболеванием, получавшие пиоглитазон или плацебо в дополнение к своей исходной сахароснижающей терапии. Пациенты, перенесшие в анамнезе инфаркт миокарда ($n=2445$), были дополнительно объединены в подгруппу, для которой исследователи предварительно задали и определили несколько составных конечных точек. По результатам исследования не зарегистрирована достоверная разница в скорости развития кардиоваскулярных событий или смерти (первичные конечные точки) между двумя группами, однако при анализе дополнительных точек в обозначенной подгруппе выявлено достоверное снижение риска повторного инфаркта миокарда (5,3% в сравнении с 7,2%; $p = 0,0453$) и в целом острого коронарного синдрома (уровень риска 0,63; $p=0,035$) среди пациентов, получавших терапию пиоглитазоном. И хотя в упоминавшейся подгруппе достоверно чаще регистрировалось развитие сердечной недостаточности на фоне лечения пиоглитазоном (13,5% в сравнении с 9,6%; $p=0,003$), увеличение смертности по причине возникшей недостаточности кровообращения при этом не обладало достаточным уровнем доказательности (1,4% по сравнению с 0,9%; $p=0,283$). Полученные результаты в целом выглядят довольно обнадеживающе, пока не возникает вопрос: «Насколько необходимо клиницисту, планируя коррекцию сахароснижающей терапии у пациента с сахарным диабетом

2 типа и перенесенным инфарктом миокарда, а, вероятно, и другими сопутствующими кардиологическими проблемами, назначать препарат, не имеющий преимуществ по антигипергликемическому действию и достоверно увеличивающий риск развития, пусть и нефатальной, но недостаточности кровообращения, при наличии более безопасных альтернатив?». Вместе с этим, по данным литературных источников и материалам клинических исследований препарат демонстрирует способность отдалять развитие сахарного диабета и замедлять его прогрессирование до формирования сердечно-сосудистых осложнений (18, 19.) благодаря уменьшению инсулинорезистентности, снижению секреции инсулина, протекции β -клеток поджелудочной железы, благотворному влиянию на липидный обмен – повышение ЛПВП-ХС, снижение триглицеридов, индекса атерогенности (20).

Имеющиеся эффекты препаратов из группы глитазонов позволяют с оптимизмом смотреть на возможное их использование за рамками СД 2 типа. Так в 2006 г опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования применения пиоглитазона у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом. На фоне терапии и соблюдения диеты в сравнении с режимом «плацебо+диета» отмечено достоверное улучшение гликемического контроля ($p < 0,001$), нормализация уровня печеночных трансаминаз – АСТ (на 40% в сравнении с 21%; $p = 0,04$), АЛТ (на 58% в сравнении с 34%; $p < 0,001$), уменьшение жировых отложений в печени (на 54% в сравнении с 0%; $p < 0,001$), а также повышение чувствительности ткани печени к инсулину (на 54% в сравнении с 14%) (21).

Интересными, на наш взгляд, представляются попытки применения глитазонов в неврологии. В настоящее время имеются немногочисленные данные об эффективном их использовании для лечения болезни Альцгеймера (22). В рамках небольшого когортного исследования (23) проводилось изучение влияния приема пиоглитазона 30-60 мг в сутки в течение 3-4 месяцев на ряд поведенческих категорий у 25 детей (средний возраст 7,9 +/- 0,7 лет), страдающих аутизмом. По итогам работы побочных эффектов действия

В России зарегистрировано два препарата из рассматриваемой группы – росиглитазон и пиоглитазон. Наибольшее распространение получил росиглитазон, который используется во всем мире уже на протяжении многих лет. Многочисленные клинические исследования, в том числе такие масштабные, как ADOPT, DREAM, RECORD, оценивали клиническую эффективность данного препарата, определяемую на основании влияния на гликемический контроль.



РОГЛИТ

росиглитазон

РОГЛИТ РЕШАЕТ ПРОБЛЕМЫ ЗАВТРАШНЕГО ДНЯ СЕГОДНЯ

РОГЛИТ решает ранее нерешённые задачи в лечении сахарного диабета II типа

- Активизирует ядерные PPAR γ рецепторы, повышает чувствительность тканей к инсулину
- Обеспечивает стабильный и длительный контроль гликемии
- Улучшает функцию и продлевает жизнь β -клеток поджелудочной железы
- Важно, что росиглитазон на 60% снижает риск развития сахарного диабета и летальных исходов у пациентов из группы риска по развитию СД*
- Преимущество в том, что росиглитазон восстанавливает толерантность к глюкозе у 38% пациентов с нарушением толерантности к глюкозе*
- Способствует уменьшению висцерального жира
- Предотвращает прогрессирование СД и развитие осложнений
- Обладает высоким профилем безопасности, не вызывает гипогликемии и лактатацидоза
- Эффективен в монотерапии, а также в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины и инсулином

* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial / The Lancet 2006; 368:1096-1105.



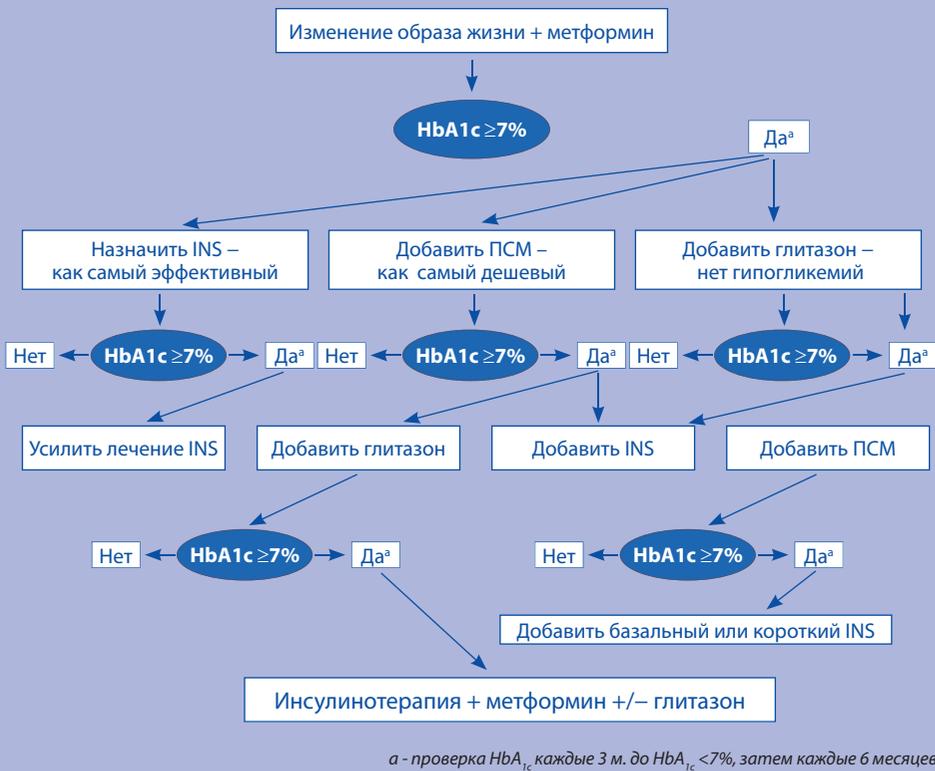
ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Москве
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7 Тел.: (495) 363-39-50. Факс: (495) 363-39-49
E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Сахарный
диабет
II типа

Рисунок. 1 ADA/EASD консенсус для СД 2 типа

(Nathan D. Diabetologia 2006; 49:1711–21.)



препарата отмечено не было, кроме того, зарегистрировано значительное улучшение по четырем из пяти изучавшихся поведенческих категорий – раздражительность, гиперактивность, стереотипия и летаргия. Полученный результат дает хороший потенциал

для дальнейших клинических и научных разработок в этой области.

Подводя итог изложенному материалу, хочется расставить основные акценты. Тиазолидинионы – «принципиально новая, перспективная, высокоэффективная группа сахарос-

нижающих препаратов», как говорили о ней с момента ее появления на мировом фармацевтическом рынке в 1999 г. Постепенно появлялась и накапливалась новая информация относительно эффективности и безопасности данных лекарственных средств. Несомненным является доказанный антигипергликемический эффект данных препаратов и прямое влияние на снижение инсулинорезистентности, принципиальным участником патогенеза СД 2 типа. Эти особенности группы позволили включить глитазоны в качестве препаратов второй линии в лечении СД 2 типа в совместный консенсус (рисунок 1) Американской Диабетической Ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в 2006 году (23). Однако результаты проведенных многочисленных клинических исследований и мета-анализов в настоящее время заставляют иначе взглянуть на препараты рассматриваемой группы в определенных ситуациях. В частности, в группах с высоким риском развития ИМ или сердечной недостаточности, у лиц с выраженной остеопенией, данные препараты следует применять с осторожностью.

В то же время, изучение использования глитазонов в других областях медицины с учетом уже установленных благоприятных воздействий на организм, может дать новую жизнь данному классу, возможно, в совершенно ином качестве. **ED**

Список литературы:

1. Т.Ю.Демидова «Роль и место авандии в комплексном лечении сахарного диабета 2 типа». Журнал «Диабет. Образ жизни», №2. 2006 г.; с.29
2. М. Балаболкин, И.Дедов «Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа и медикаментозная возможность ее преодоления». Журнал «Врач», № 11, 2006г., с. 3-6
3. Н.А.Петунина, Л.Г.Дорофеева, М.Б.Анциферов «Роль росиглитазона (Авандии) в лечении сахарного диабета 2 типа». Журнал «Фарма-тека», № 17 (132), 2006г., с. 49-52
4. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H. JUNE 14, 2007 VOL. 356 NO. 24
5. NestoRW, BellD, BonowRO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus al. statement from the American Heart As- sociation and American Diabetes Associa- tion: October 7, 2003. Circulation 2003; Care108:2941-8. 2001; 24:973.]
6. Use of Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in People With Type 2 Diabetes_ A retrospective cohort study – Delea et al. 26 (11) _ 2983 – Diabetes Care
7. Glitazone Drugs and Heart Failure – Be Careful Journal Watch General Medicine November 18, 2003
8. Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, et al. Pioglitazone utilization and congestive heart failure among diabetic patients initiating new diabetes therapies. Presented by Karter AJ at: The American Diabetes Association and American Heart Associations' Working Group on Glitazones and Heart Disease; July 2002; Chicago, Ill.
9. A new Cochrane review of rosiglitazone (Avandia, GlaxoSmithKline [GSK]) in the Cochrane Database of Systematic Reviews, was led by Dr Bernd Richter July 18, 2007
10. Pioglitazone Beneficial in Diabetes Patients With Previous MI? Heartwire 2007. Medscape
11. Thiazolidinedione Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults – Schwartz et al. 91 (9) _ 3349- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
12. Thiazolidinedione Therapy Gets Complicated_ Is bone loss the price of improved insulin resistance_ – Schwartz and Sellmeyer 30 (6) _ 1670- Diabetes Care
13. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 355:2427–2443, 2006
14. Takeda: Observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with ACTOS (pioglitazone HCl) tablets for type 2 diabetes mellitus (Letter to Health Care Providers), March 2007.
15. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR: The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 92:1305–1310, 2007
16. Yaturu S, Bryant B, Jain S: Thiazolidinediones treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. Diabetes Care 2007 Mar 15 (Epub ahead of print)
17. Effect of Pioglitazone on Pancreatic β-Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes. Anny H. Xiang, 1 Ruth K. Peters, 1 Siri L. Kjos, 2 Aura Marroquin, 3 Jose Goico, 3 Cesar Ochoa, 3 Miwa Kawakubo, 1 and Thomas A. Buchanan 2, 3 Diabetes. 2006 February; 55(2): 517–522.
18. From Prediabetes to Diabetes to Cardiovascular Complications: Is the Progression Preventable? – Medscape, 5/31/07
19. PROactive: Pioglitazone Reduces Recurrent Stroke in Patients with Diabetes - Medscape, 9/4/06
20. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis - N Engl J Med. 2006 Nov 30; 355(22):2297-307
21. Diabetes Drug Shows Promise in Treating Alzheimer's - Doctor's Guide, 7/17/06
22. Marvin Boris et al : Effect of pioglitazone treatment on behavioral symptoms in autistic children - J Neuroinflammation. 2007; 4:3
23. Natan D et al: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia. 2006, 49:1711



14-15 НОЯБРЯ 2007 ГОДА

Москва, Здание Московского государственного
академического детского музыкального
театра им. Н.И. Сац

II ГОРОДСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПЕДИАТРИИ»

Организаторы:

Правительство Москвы
Департамент здравоохранения города Москвы
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Организационный комитет:

Председатель: **А.П. Сельцовский**, Руководитель Департамента здравоохранения города Москвы
Заместитель председателя: **И.А. Лешкевич**, Заместитель руководителя
Департамента здравоохранения
Румянцев А.Г. - главный педиатр ДЗ
Лазебник Л.Б. - главный терапевт ДЗ
Автандилов А.Г. - зам. главного терапевта по работе с подростками
Анциферов М.Б. - главный эндокринолог ДЗ
Духарева О.В. - главный детский эндокринолог ДЗ
Черняев А.Я. – зав. Учебно-научным Центром по внедрению передовых медицинских технологий
Барина Н.А. – директор Информационно-выставочного агентства «ИнфоМедФарм Диалог»

Основные темы для обсуждения:

1. Анализ эпидемиологических параметров эндокринных заболеваний у детей и подростков.
2. Вскармливание и питание детей 1-го года жизни в условиях легкого йододефицита.
3. Рост и осанка. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена: остеопении, рахит и др. Плоскостопие. Дефицит гормона роста. Дети, рожденные с малым весом и малым ростом. Лечение и профилактика.
4. Ребенок с сахарным диабетом: своевременное выявление, лечение, профилактика осложнений.
5. Организация скрининга врожденных эндокринных заболеваний в г. Москве и эффективность их лечения:
 - врожденный гипотиреоз;
 - врожденная дисфункция коры надпочечников.
6. Патология полового развития у детей: преждевременное половое развитие, задержка полового развития (синдромы Клайнфельтера и Шерешевского Тернера). Тактика выявления, обследования и лечения.
7. Заболевания органов репродуктивной системы в различные возрастные периоды с позиции практической андрологии, детской урологии и эндокринологии
8. Ожирение.
9. Йододефицитные состояния.

Заседания планируется проводить с акцентом на определенные возрастные периоды детства:

- А. Новорожденные и дети 1-го года жизни.
- Б. Дети от 2-х до 7 лет.
- В. Дети школьного возраста.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие 600-700 специалистов
– детские эндокринологи, педиатры.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция лекарственных средств, средств диагностики и контроля, профилактики, продуктов лечебного питания, изделий медицинского назначения, медицинского и лабораторного оборудования, медицинской техники, сопутствующей продукции.

Вход по пригласительным билетам.

Дополнительная информация:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 28,

Тел./факс: (495) 797-62-92, 637-45-42, 637-41-23

E-mail: info@infomedfarmdialog.ru, web site: www.infomedfarmdialog.ru



Е. ОЛЕЙНИК,
аналитик
ЦМИ «Фармэксперт»

Протафан – препарат месяца

ЦМИ Фармэксперт определил препаратом месяца в октябре 2007 г. противодиабетический препарат Протафан¹, который среди ТОП-25 торговых марок продемонстрировал максимальные темпы прироста поставок (+138%).

Сахарный диабет является сложной медико-социальной проблемой. По данным различных источников, общее число больных всеми формами сахарного диабета на земле составляет от 70 до 120 млн человек (1,5–2,5% от общей численности населения).

По нашим прогнозам, в ближайшие несколько десятилетий распространенность данной патологии достигнет масштабов неинфекционной эпидемии.

Действенных результатов при лечении сахарного диабета можно добиться только при комплексном подходе, включающем проведение сахаропонижающей терапии с применением препаратов инсулина или других лекар-

ственных средств, диету, физические упражнения, а также самоконтроль уровня глюкозы в крови.

В настоящее время в России зарегистрировано более 70 препаратов инсулина. Один из них – препарат Протафан («Ново Нордиск»), монокомпонентный биосинтетический человеческий изофан-инсулин; он лишен белковых высокомолекулярных примесей и обладает минимальным аллергизирующим действием. По современной классифи-

кации данное средство относится к пролонгированным препаратам промужучного действия и рекомендовано к применению при сахароснижающей терапии дважды в сутки.

По итогам I полугодия текущего года Протафан занимает 3-ю строчку в рейтинге противодиабетических средств (АТС-группа А10) как по стоимостным объемам поставок в структуре импорта, так и по объемам реализации в рамках программы ДЛО.

Таблица. ТОП-7 противодиабетических препаратов в структуре импорта и в рамках реализации программы ДЛО по итогам I полугодия 2007 г. по стоимостным объемам

№ п/п	Торговая марка	Корпорация	Доля в общем объеме импорта препаратов группы А10 в I пол. 2007 г., %	Доля в общем объеме реализации препаратов группы А10 в программе ДЛО в I пол. 2007 г., %
1	Хумулин	«Эли Лили»	13,38	19,22
2	Лантус	«Санofi-Авентис»	12,84	14,97
3	Протафан	«Ново Нордиск»	10,53	11,32
4	Новорапид	«Ново Нордиск»	8,56	8,05
5	Актрапид	«Ново Нордиск»	6,43	8,00
6	Диабетон	«Сервье»	6,29	2,38
7	Новомикс	«Ново Нордиск»	6,24	6,20

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – Импорт ЛС в Россию; Отпуск ЛС по ДЛО

¹ По итогам импортных операций в 1 половине 2007 г. без учета таможенного режима «Таможенный склад».

ГЛАВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ УД ПРЕЗИДЕНТА РФ
УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР УД ПРЕЗИДЕНТА РФ

4 декабря 2007 года

Руководитель профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ МЗиСР РФ

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА

- лекции и доклады ведущих специалистов, посвященные вопросам диагностики и лечения сахарного диабета типа 1 и 2, факторам развития осложнений и их лечения;
- разбор клинического случая, иллюстрирующего некоторые аспекты диагностики и комплексного лечения диабета;
- выставка производителей медицинской техники и лекарственных препаратов;
- интерактивная трансляция конференции в медицинские центры Сургута, Калининграда и Атырау (Казахстан);
- вручение сертификата участника.

Место и время проведения: Москва, Романов пер., д. 2, ст. м. «Библиотека им. В.И. Ленина», с 9.00 до 17.00

Контакты: ФГУ УНМЦ УДП РФ ООО «МедЗнания». Тел. (495) 614-40-61, 614-43-63, e-mail: medicinet@mail.ru, www.medQ.ru

Руководитель учебно-информационного отдела ФГУ УНМЦ УДП РФ: Полуянова Людмила Анатольевна

ДИБИКОР®

Гармония Здоровья

КОМПЕНСАЦИЯ
САХАРНОГО
ДИАБЕТА

ПРОФИЛАКТИКА
ОСЛОЖНЕНИЙ

САХАРНОГО
ДИАБЕТА

ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ

СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УЛУЧШЕНИЕ
КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА И
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



Р№ 001.698/01 от 11.08.2006

ООО "ПИК-ФАРМА"

129010, Москва, Спасский туп., д. 2, стр. 1

Телефон: (495) 925-57-00, 680-76-46

www.dibikor.ru, www.pikfarma.ru, e-mail:pikfarma@pikfarma.ru



Меридиа® 

Цена снижена
На **50%**

Не плати больше,
чтобы есть меньше!



15 мг.

10 мг.

МЕРИДИА® (MERIDIA) Сибутрамин Рег.номер: П № 012145/01 от 26.02.2006

Каждая капсула содержит сибутрамина гидрохлорида моногидрата 10 или 15 мг. Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения ожирения. Сибутрамин проявляет свое действие *in vivo* за счет своих метаболитов, являющихся вторичными и первичными аминами. Ингибирует обратный захват моноаминов (прежде всего серотонина и норадреналина) и снижает потребность в пище (увеличивает чувство насыщения) за счет изменения (увеличения синергических взаимодействий) центральных норадренергических и 5-НТ функций и увеличивает термogenesis, опосредованно активируя бета-3 адренорецепторы, также воздействует на бурую жировую ткань.

Показания к применению

- алиментарное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более;
- алиментарное ожирение с ИМТ 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом типа 2 или дислипотеинемией.

Способ применения и дозы

В качестве начальной дозы ежедневно следует принимать 1 капсулу Меридиа 10 мг. При снижении веса тела менее чем на 2 кг за 4 недели, суточная доза может быть увеличена до 15 мг. Капсулы следует принимать утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (стакан воды). Препарат можно принимать как натощак, так и сочетать с приемом пищи. Длительность лечения Меридиа не должна превышать 2 года, поскольку в отношении более продолжительного периода приема препарата данные об эффективности и безопасности отсутствуют.

Противопоказания

Установленная повышенная чувствительность к сибутрамину или к другим компонентам препарата; наличие органических причин ожирения; нервная анорексия или нервная булимия; психические заболевания: синдром Жиль де ля Туретта; одновременный прием или период менее чем через 2 недели после отмены приема ингибиторов МАО, а также при применении других препаратов, действующих на центральную нервную систему; при психических расстройствах (например, антидепрессанты, нейролептики), при нарушениях сна (триптофан), при применении других препаратов для снижения массы тела; установленная ишемическая болезнь сердца, декомпенсированная сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзивные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); наличие inadequately контролируемой артериальной гипертензии (АД-145/90 мм.рт.ст.), тиреотоксикоз; тяжелые нарушения функции печени или почек; доброкачественная гиперплазия простаты, феохромоцитомы; глаукома; установленная фармакологическая, наркотическая и алкогольная зависимость, беременность и период кормления грудью. Не следует применять

данный препарат пациентам в возрасте до 18 лет и старше 65 лет в связи с отсутствием достаточного клинического опыта. С осторожностью следует назначать препарат при следующих состояниях: аритмия в анамнезе, хроническая недостаточность кровообращения, заболевания коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), холелитиаз, артериальная гипертензия (контролируемая и в анамнезе), неврологические нарушения, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе), нарушение функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести, моторные и вербальные тики в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение ингибиторов СYP3A4 – фермента (кетоназол, эритромицин, тропандомицин, циклоспорин) и сибутрамина приводит к повышению в плазме концентрации метаболитов сибутрамина. Рифамицин, макролиды, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон могут ускорить метаболизм сибутрамина. Меридиа не следует применять с препаратами, повышающими уровень серотонина в плазме. Так называемый серотониновый синдром может развиться в редких случаях при одновременном применении препаратов для лечения депрессии (блокаторы обратного захвата серотонина), определенных препаратов для лечения мигрени (суматриптан, дигидроэрготамин), сильнейдействующих анальгетиков (пентазоцин, петидин, фентанил) или противокашлевых препаратов (дексометорфан).

Побочное действие

Чаще всего побочные эффекты возникают в начале лечения (в первые 4 недели). Их выраженность и частота с течением времени ослабевают. Сухость во рту и бессонница, иногда головная боль, головокружение, белокочка, парестезии, изменение вкуса, тахикардия, сердцебиение, повышение АД, вазодилатация, потеря аппетита и запор, иногда тошнота и обострение геморроя, потливость. В единичных случаях: дисменорея, отеки, гриппоподобный синдром, зуд кожи, боль в спине, боль в животе, парадоксальное повышение аппетита, жажда, ринит, депрессия, сонливость, эмоциональная лабильность, тревожность, раздражительность, нервозность, острый интерстициальный нефрит, кровянивый стул, туфуроз Шванн-Генкоха, судороги, тромбоцитопения, транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов в крови, острый психоз.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в компанию Зоботт.

Информация для медицинских работников (не для пациентов).

ООО «ЗЕББОТ ЛЭБОРАТОРИЗ» 115114 РОССИЯ, МОСКВА, ДЕРБЕНЕВСКАЯ НАБ., 11, КОРП. А, ОФ. 409; ТЕЛ. (495) 258-4270

**ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ «ВЕСУ-НЕТ» (495) 788-9097,
8 (800) 200-1331 (ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ) WWW.VESU.NET**



Abbott
A Promise for Life